

**Untersuchungen zur Feuchtemessung
an pharmazeutischen Hilfsstoffen
mit Hilfe der Mikrowellen-Resonanzspektroskopie**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades (Dr. rer. nat.)
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

vorgelegt von

MICHAEL MELICHAR

aus Köln

Bonn 2007

Angefertigt mit Genehmigung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn.

Erstgutachter: Prof. Dr. K.-J. Steffens

Zweitgutachter: PD Dr. habil. Hubert Rein

Tag der Promotion: 28.8.2007

Diese Dissertation ist auf dem Hochschulschriftenserver der ULB Bonn unter
http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss_online elektronisch publiziert (2007)

Auszüge aus der Arbeit wurden an folgenden Stellen vorab veröffentlicht:

Melichar, M., Steffens, K.-J.: "Moisture measurement of powders and granules by microwave resonance technology", Abstract und Poster, 1st European Congress on Life Science Process Technology, Nürnberg (2005)

Melichar, M., Steffens, K.-J.: "Moisture measurement of pharmaceutical excipients by microwave resonance spectroscopy", Abstract und Poster, 5th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Genf (2006)

Die vorliegende Arbeit entstand unter der Leitung von

Herrn Prof. Dr. Klaus-Jürgen Steffens

am Institut für Pharmazeutische Technologie der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

Meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. K.-J. Steffens danke ich für die Aufnahme in seinen Arbeitskreis, die Anregung zu dieser Arbeit und das in mich gesetzte Vertrauen. Die mir gewährten Freiräume für die Verwirklichung eigener Ideen während der Entstehung dieser Arbeit habe ich sehr zu schätzen gewusst.

Herrn PD Dr. habil. Hubert Rein danke ich für die bereitwillige Übernahme des Correferats und die Anfertigung des Zweitgutachtens.

Herrn Prof. Dr. H. G. Schweim und Herrn Prof. Dr. K. P. Sauer danke ich für die Bereitschaft, der Prüfungskommission beizuwohnen.

Besonderer Dank gilt der Firma Tews Elektronik und hier insbesondere den Herrn Edgar Pilz und Jan Sikora für die Unterstützung meiner Vorhaben, sowie die vielen Ratschläge und Hilfestellungen, welche die Umsetzung meiner Ideen deutlich beschleunigt haben.

Großer Dank gilt Günther Feldkeller, Jürgen Hohmann und Kristina Piskorz für ihre freundliche Hilfe bei kleineren und auch größeren Problemen.

Bedanken möchte ich mich natürlich bei allen Kollegen und Mitarbeitern der Pharmazeutischen Technologie für die gute und entspannte Zusammenarbeit in der gemeinsamen Zeit mit ihren Höhen und Tiefen des Institut-Alltags.

Besonders meinen Zimmergenossen Ingeborg Lehrach, Olena Krasichkova und Matthias Schwerdtfeger sei für die schöne Zeit am Institut gedankt, die ich stets in guter Erinnerung behalten werde.

Barbara Fretter und Matthias Schwerdtfeger möchte ich für die kritische Durchsicht meiner Arbeit und ihre Hilfsbereitschaft herzlich danken.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern, die stets an mich geglaubt haben und mich nicht zuletzt während des Studiums sowie der anschließenden Promotion immer gefördert haben.

Der größte Dank gebührt meiner lieben Frau Mira für das unerschütterliche Vertrauen in mich und die liebevolle, moralische Unterstützung in den vergangenen Jahren, aus der ich viel Kraft und Energie schöpfen konnte.

Mira und meinen Eltern
in Liebe und Dankbarkeit gewidmet

„Wege entstehen dadurch, dass man sie geht...“

(Franz Kafka)

Inhaltsverzeichnis

1.	EINLEITUNG UND ZIELSETZUNG	9
2.	THEORETISCHER HINTERGRUND.....	11
2.1.	Feuchte.....	11
2.1.1.	Definitionen.....	11
2.1.2.	Bedeutung von Feuchte unter pharmazeutischen Gesichtspunkten.....	11
2.1.3.	Physikalische und chemische Eigenschaften von Wasser	13
2.1.4.	An Feststoffen gebundenes Wasser.....	14
2.1.5.	Übersicht und Einteilung von Feuchtemessverfahren	15
2.1.6.	Darstellung ausgewählter Verfahren	16
2.1.6.1.	Trockenschrank	16
2.1.6.2.	Trocknungswaage.....	17
2.1.6.3.	Thermogravimetrie TGA.....	18
2.1.6.4.	Karl-Fischer-Titration.....	19
2.1.6.5.	Nah-Infrarot-Spektroskopie.....	20
2.1.6.6.	Mikrowellen-Spektroskopie	21
2.2.	Feuchtemessung nach der Mikrowellen-Resonanzmethode.....	22
2.2.1.	Elektromagnetische Strahlung.....	22
2.2.2.	Einfluss von Mikrowellen auf Dielektrika	23
2.2.3.	Umwandlung von Strahlungsenergie in Wärmeenergie	30
2.2.4.	Allgemeiner Aufbau des Messgerätes	31
2.2.5.	Funktionsprinzip.....	32
2.2.6.	Herleitung des Mikrowellen-Feuchtemesswerts.....	33
2.2.7.	Zusammenhang zwischen den Mikrowellenmesswerten (<i>A-Wert, B-Wert</i>) und der komplexen Dielektrizitätskonstanten	34
2.2.8.	Grundlegende Bestandteile des Messsystems	35
2.2.8.1.	Generator	35
2.2.8.2.	Sensor	36
2.2.8.3.	Detektor	37

2.2.8.4.	Spezialkabel.....	37
2.2.8.5.	Temperatursensor	38
2.2.9.	Signalauswertung	38
2.3.	Grundzüge der Validierung	40
2.3.1.	Allgemeines.....	40
2.3.2.	Präzision.....	40
2.3.3.	Richtigkeit.....	41
2.3.4.	Genauigkeit	42
2.3.5.	Linearität	43
2.3.6.	Anwendungsbereich	43
2.3.7.	Spezifität.....	43
2.3.8.	Nachweisgrenze.....	43
2.3.9.	Bestimmungsgrenze	44
2.3.10.	Robustheit.....	44
3.	MATERIALIEN UND METHODEN.....	45
3.1.	verwendete Materialien	45
3.1.1.	Übersicht der verwendeten Substanzen.....	45
3.1.2.	α -Laktose-Monohydrat	45
3.1.3.	Zellulose-Produkte	47
3.1.4.	Stärke-Produkte	49
3.1.4.1.	native Maisstärke.....	49
3.1.4.2.	Vorverkleisterte Maisstärke.....	50
3.1.4.3.	Carboxymethylierte Kartoffelstärke	50
3.1.5.	Maltodextrin	51
3.1.6.	Zuckeralkohole.....	51
3.1.6.1.	Mannit	51
3.1.6.2.	Sorbit	52
3.1.7.	Dicalciumphosphat (wasserfrei).....	53

3.2. Methoden und Geräte	54
3.2.1. Durchführung einer Messung mit dem Mikrowellen-Feuchtemessgerät.....	54
3.2.2. Bestimmung der Referenzfeuchte	57
3.2.2.1. Halogen-Trocknungswaage	57
3.2.2.1.1. Messprinzip	57
3.2.2.1.2. verwendete Einstellungen	58
3.2.2.2. Trockenschrank	58
3.2.3. Herstellung von Kalibriermustern	59
3.2.4. Bestimmung des Kristallinitätsgrads.....	61
3.2.5. Partikelgrößen-Analyse	62
3.2.6. Verwendete Größen der Statistik.....	63
3.2.6.1. Allgemeine Begriffe	63
3.2.6.1.1. Mittelwert.....	63
3.2.6.1.2. Standardabweichung.....	63
3.2.6.1.3. Konfidenzintervall.....	64
3.2.6.2. Untersuchung von Kalibriermodellen.....	64
3.2.6.2.1. Korrelationskoeffizient r und Bestimmtheitsmaß R^2	64
3.2.6.2.2. Bias.....	65
3.2.6.2.3. SEP.....	65
3.3. Software	66
4. ERGEBNISSE UND DISKUSSION	67
4.1. Untersuchungen zur Referenzmethode	67
4.1.1. Auswahl der Referenzmethode.....	67
4.1.2. Anforderungen an eine optimale Einstellung der Trocknungswaage (Standardeinstellung).....	68
4.1.3. Findung einer Standardeinstellung	70
4.1.3.1. Aufnahme von Trocknungskurven bei 100 °C bis 180 °C	70
4.1.3.2. Aufnahme von Trocknungskurven bei 100°C bis 140°C	72
4.1.3.3. Überlegungen zum Fortschritt einer Messung.....	74
4.1.3.4. Langzeitmessungen über 8 Stunden	75
4.1.3.5. Wiederfindungsrate	77
4.1.3.6. Festlegen der Standardeinstellung	79

4.1.4.	Untersuchungen zur Genauigkeit der gewählten Standardeinstellung	80
4.1.4.1.	Abhängigkeit der Reproduzierbarkeit von der Probenfeuchte.....	80
4.1.4.2.	Einfluss der Probenmenge auf das Ergebnis.....	81
4.1.4.3.	Einfluss des verwendeten Gerätes	83
4.1.4.4.	Vergleich mit Arzneibuchmethode.....	83
4.1.5.	Zusammenfassung und Diskussion	85
4.2.	Grundlegende Untersuchungen zum Feuchtemesssystem.....	87
4.2.1.	Einfluss von Substanz-Identität und Messgröße.....	87
4.2.1.1.	Mikrowellen-Feuchtemesswert Diagramme	88
4.2.1.2.	A-Wert und B-Wert Diagramme	90
4.2.1.3.	Zusammenfassung Einfluss von Substanz-Identität und Messgröße.....	92
4.2.2.	Auswahl der Modellsubstanz	93
4.2.2.1.	Anforderungen.....	93
4.2.2.2.	Festlegen der Modellsubstanz.....	93
4.2.3.	Einfluss der verwendeten Sorte einer Substanz	94
4.2.3.1.	Allgemeines	94
4.2.3.2.	Vorversuch	94
4.2.3.3.	Versuchs-Durchführung	95
4.2.3.4.	Ergebnisse.....	96
4.2.3.4.1.	F(ψ)-Kurven.....	96
4.2.3.4.2.	A-Wert-Kurven	97
4.2.3.4.3.	Auswertung der berechneten Schüttdichte	99
4.2.3.4.4.	Auswertung der Partikelgrößen-Analyse	99
4.2.3.4.5.	Auswertung der Kristallinität	100
4.2.3.5.	Zusammenfassung Einfluss der Rohstoff-Sorte.....	101
4.2.4.	Einfluss der Füllmenge.....	102
4.2.4.1.	Allgemeines	102
4.2.4.2.	Durchführung	102
4.2.4.3.	Ergebnisse.....	102
4.2.5.	Einfluss des Probenalters.....	104
4.2.5.1.	Allgemeines	104

4.2.5.2.	Versuchsreihe 1	105
4.2.5.2.1.	Durchführung	105
4.2.5.2.2.	Ergebnisse	105
4.2.5.3.	Versuchsreihe 2	109
4.2.5.3.1.	Durchführung	109
4.2.5.3.2.	Ergebnisse	110
4.2.6.	Einfluss der Proben­temperatur	111
4.2.6.1.	Allgemeines	111
4.2.6.2.	Überprüfung des Temperaturfühlers.....	111
4.2.6.3.	Temperaturmodell basierend auf $F(\psi)$ -Werten.....	112
4.2.6.3.1.	Gewinnung der Modelldaten.....	112
4.2.6.3.2.	Daten für die Modellerstellung.....	115
4.2.6.3.3.	Standarddatensatz.....	116
4.2.6.3.4.	Erstellung des Modells	118
4.2.6.3.5.	Auswertung des Modells	123
4.2.6.4.	Temperaturmodell basierend auf A -Werten	127
4.2.6.4.1.	Modellerstellung	129
4.2.6.4.2.	Auswertung	131
4.2.6.5.	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	133
4.2.7.	Einfluss der Schütt- und Stampfdichte	135
4.2.7.1.	AB -Diagramme	135
4.2.7.1.1.	Allgemeines.....	135
4.2.7.1.2.	Vorversuche	135
4.2.7.1.3.	Zusammenfassung AB -Diagramme	141
4.2.7.2.	Gewinnung von Modelldaten	142
4.2.7.3.	Daten für die Modellerstellung.....	143
4.2.7.4.	Modell auf der Basis von $F(\mathbf{y})$ -Werten	144
4.2.7.5.	Modell auf der Basis von A -Werten.....	148
4.2.7.6.	Zusammenfassung	151
4.2.8.	Zusammenfassung und Diskussion	153

4.3.	Untersuchungen zur Messgüte.....	157
4.3.1.	Reproduzierbarkeitsmessungen an einem Referenzkörper.....	157
4.3.1.1.	Allgemeines.....	157
4.3.1.2.	Durchführung.....	158
4.3.1.3.	Ergebnisse.....	158
4.3.2.	Überlegungen zur Empfindlichkeit.....	159
4.3.3.	Überlegungen zur Genauigkeit im Fall von abweichendem Verhalten gegenüber der Schüttdichte.....	160
4.3.4.	Untersuchungen zur Genauigkeit.....	161
4.3.4.1.	Allgemeines.....	161
4.3.4.2.	Durchführung.....	162
4.3.4.3.	Kalibriermodell.....	166
4.3.4.4.	Ergebnisse.....	168
4.3.4.4.1.	Präzision.....	169
4.3.4.4.2.	Richtigkeit.....	171
4.3.4.4.3.	Linearität.....	172
4.3.4.4.4.	Leistungsparameter des Kalibriermodells.....	173
4.3.5.	Dynamik der Messwerte bei Wiederholungsmessungen.....	175
4.3.5.1.	Hintergrund.....	175
4.3.5.2.	Durchführung.....	177
4.3.5.3.	Ergebnisse.....	177
4.3.5.4.	Zusammenfassung.....	180
4.3.6.	Vergleich unterschiedlicher Kalibrierdaten.....	180
4.3.7.	Zusammenfassung und Diskussion.....	186
5.	ZUSAMMENFASSUNG.....	189
6.	LITERATURVERZEICHNIS.....	193
7.	ANHANG.....	199
7.1.	Symbole und Abkürzungen.....	199
7.2.	Tabelle Dipolmomente.....	202
7.3.	Tabelle Dielektrizitätszahlen.....	203

7.4.	Übersicht der spezifischen Verlustfaktoren ausgesuchter Hilfsstoffe	204
7.5.	Referenzmethode: Trocknungskurven.....	205
7.6.	Vergleich der Referenzmethode mit der Arzneibuchmethode.....	206
7.7.	Vergleich unterschiedlicher MCC-Sorten	207
7.8.	Untersuchungen zur Probenalterung 1.....	209
7.9.	Untersuchungen zur Probenalterung 2.....	210
7.10.	Überprüfung des Temperatursensors	211
7.11.	Daten zum Temperaturmodell.....	212
7.12.	Aufbereitete Daten des Schüttdichteversuchs	214
7.13.	Untersuchungen zur Genauigkeit – Kalibrierdaten	215
7.14.	Untersuchungen zur Genauigkeit - Ergebnisse	217

ERRATUM:

Im Rahmen der aufwendigen Berechnungen zur Erstellung des Temperaturmodells für die Messgröße *A-Wert* (siehe Abschnitt 4.2.6.4) ist durch einen Rechenfehler ein fehlerhaftes Model entstanden. Durch Neuberechnung wurde ein überarbeitetes Model erstellt, welches ausführlich direkt im Anschluss an das alte unter 4.2.6.4.1 und 4.2.6.4.2 dargestellt wird.

1. Einleitung und Zielsetzung

Wasser ist nahezu allgegenwärtig und beeinflusst maßgeblich die Qualität von Rohstoffen, Zwischen- und Endprodukten. Das Bestimmen der Feuchte ist daher eine wichtige Kontroll-Operation, die an vielen Stellen der Entwicklung und Herstellung von pharmazeutischen Zubereitungen eingesetzt wird. Besonders bei der Herstellung von Tabletten ist sie ein unerlässliches Verfahren, das wertvolle Erkenntnisse beispielsweise über Fließfähigkeit, Tablettierbarkeit, Lagerungsstabilität etc. liefert.

Zur Feuchtemessung ist mittlerweile eine große Anzahl unterschiedlicher Verfahren verfügbar, die sich nicht nur in ihrer Methodik, sondern auch in ihrem Anwendungsgebiet unterscheiden. Je nach gewählter Methode ist die Bestimmung des Wassergehalts mit einem unterschiedlich großen zeitlichen, apparativen und finanziellen Aufwand verbunden. Der Anwender muss abwägen, welche Methode für die gegebene Situation die meisten Vorteile bietet, zumal der Einsatz einer bestimmten Methode nicht in jedem Fall sinnvoll ist.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Mikrowellen-Resonanzspektroskopie, einem technisch sehr anspruchsvollen Verfahren der Feuchtemessung. Ausgenutzt werden die besonderen physiko-chemischen Eigenschaften des Wassermoleküls, die mit der Materialfeuchte in Zusammenhang stehen. Neben der herausragenden Messgeschwindigkeit, die im Bereich von Sekunden liegt, bietet diese Methode auch den Vorteil, dass die Probe durch die Messung nicht verändert wird. Deshalb eignet sich die Mikrowellen-Resonanzspektroskopie sowohl zur Vermessung von einzelnen Proben im Labor als auch zur Kontrolle von Prozessen.

Ziel dieser Arbeit ist es, die Genauigkeit dieser Methode sowie die wesentlichen Einflüsse am Beispiel einer Modellsubstanz zu untersuchen. Dabei ist der praktische Teil dieser Arbeit in drei wesentliche Abschnitte gegliedert: Auswahl und Optimierung einer Referenzmethode, Untersuchung der wichtigsten Mess-Parameter und Durchführung von Versuchsreihen zur Genauigkeit der Methode.

1. Zunächst wird in einem Auswahlverfahren eine Referenzmethode festgelegt, da es sich bei der Mikrowellen-Resonanzspektroskopie um eine indirekte Messmethode handelt. Die Genauigkeit der Mikrowellen-Feuchtemessung hängt maßgeblich von der Güte der Referenzmethode ab. Um eine möglichst große Genauigkeit der Referenzwerte zu gewährleisten, werden die messbestimmenden Parameter dieser Methode optimiert.
2. Um Erkenntnisse zur Genauigkeit einer Methode umfassend beurteilen zu können, muss zuvor untersucht werden, welche Parameter die Messung beeinflussen und wie groß dieser Einfluss tatsächlich ist. Zu diesen Parametern zählen unter anderem das Probenalter, die Temperatur und die Schüttdichte. Zur besseren Vergleichbarkeit wurden alle diesbezüglichen Untersuchungen mit der gleichen Substanz durchgeführt. Es ist absehbar, dass die Mikrowellen-Resonanzspektroskopie zukünftig im Bereich der pharmazeutischen Industrie für die Feuchtemessung an Pulvern und Granulaten eingesetzt wird. Für diese Messreihen wird daher mit mikrokristalliner Zellulose eine Model-Substanz ausgewählt, die eine große Bedeutung als Tablettierhilfsstoff hat. Neben der Identität ist auch die Sorte der verwendeten Substanz ein wichtiger Aspekt. Zahlreiche Hersteller bieten für verschiedene Anwendungen unterschiedliche Sorten des gleichen Rohstoffs an. Zum Teil werden vergleichbare Qualitäten von unterschiedlichen Firmen angeboten. Um zu prüfen, inwiefern Kalibrierdaten übertragbar sind, werden mehrere Rohstoffe von verschiedenen Firmen bezüglich des Kalibrierverhaltens verglichen. Für diese Untersuchungen wurden Rohstoffe ausgewählt, die sich in der mittleren Korngröße sowie der Partikeldichte unterscheiden.
3. Bei der Bewertung einer Analysenmethode steht deren Richtigkeit und Präzision im Vordergrund. Zusätzlich werden noch weitere Faktoren untersucht, die die Genauigkeit beeinflussen. Ein Vergleich verschiedener Kalibrierdaten gibt Auskunft über die Robustheit der Methode.

2. Theoretischer Hintergrund

2.1. Feuchte

2.1.1. Definitionen

Als **Feuchtigkeit** wird das Durchdrungensein einer Substanz oder eines Gases mit Anteilen von Wasser bezeichnet. Davon leitet sich der Begriff der Materialfeuchte ab, sehr häufig wird auch nur der Kurzbegriff **Feuchte** verwendet.

Zur Charakterisierung der in einer Substanz enthaltenen Wassermenge wird der Begriff des Wassergehalts verwendet. Der **Wassergehalt** ist definiert als der prozentuelle Anteil des Wassers am Gesamtgewicht des feuchten Stoffes.

Die **Feuchtemessung** dient somit der Erfassung der in einer Substanz enthaltenen Wassermenge.

2.1.2. Bedeutung von Feuchte unter pharmazeutischen Gesichtspunkten

Wasser kommt in nahezu allen Bereichen der Pharmazeutischen Technologie vor. Da es in dieser Arbeit schwerpunktmäßig um die Vermessung von feuchten Pulvern geht, soll die Bedeutung von Wasser und Feuchte nur unter diesem Aspekt betrachtet werden.

Granulate werden im Bereich der festen Arzneiformen sehr häufig als Zwischenprodukte zur Herstellung von Tabletten verwendet. Dabei spielt die Feuchte eine bedeutende Rolle, da sie die Eigenschaften der Ausgangsstoffe, der Granulate und letztendlich auch der Tablette maßgeblich mitbestimmt.

Der Wassergehalt der Rohstoffe ist ein Maß für deren Güte und beeinflusst unter anderem deren Fließfähigkeit. Dieser Aspekt ist immer dann besonders wichtig, wenn die Dosiergenauigkeit im Vordergrund steht, wie das zum Beispiel bei der Direkttablettierung der Fall ist.

Während der Feuchtgranulierung wird den Ausgangsstoffen Wasser hinzugefügt, das später in einem geeigneten Trocknungsprozess wieder entzogen werden muss. Von

der Feuchte des tablettierfertigen Granulats hängen die qualitative Eigenschaften, wie zum Beispiel Bruchfestigkeit und Zerfallszeit der gefertigten Tablette ab, da die Feststoff-Bindungen innerhalb einer Tablette unter anderem auf Wasserstoffbrücken zurückzuführen sind. Eine gewisse Mindestfeuchte ist also für eine ausreichende Tablettenhärte erforderlich.

Aber auch die Stabilität der fertigen Arzneiform bzw. der darin enthaltenen Arzneistoffe wird durch die Menge des enthaltenen Wassers bestimmt. Brausetabletten müssen so trocken wie möglich sein, damit der enthaltene Brausesatz nicht schon vor der Anwendung seine Wirkung entfaltet und die Arzneiform zerstört.

Häufig werden Tabletten mit einer Polymerschicht überzogen, um bestimmte Eigenschaften der Tablette zu erzielen. Auch dabei wird je nach verwendetem Lösemittel den Tablettenkernen Feuchtigkeit zugeführt, die unter kontrollierten Bedingungen wieder entfernt werden muss.

Die Feuchtemessung dient daher der Kontrolle der Rohstoffe, als Inprozess-Kontrolle während der einzelnen Herstellungsvorgänge und als Qualitätskontrolle der fertigen End- und Zwischenprodukte.

Durch die von der US-amerikanischen Gesundheitsbehörde FDA (Food and Drug Administration) herausgegebene „Process Analytical Technology“ (abgekürzt PAT) Initiative ist der pharmazeutische Hersteller zukünftig angehalten, durch geeignete Messverfahren die Qualität des entstehenden Produktes bereits während der Herstellung kontinuierlich zu überwachen, statt das Produkt wie bisher üblich lediglich an definierten Stellen des Produktionsprozesses zu kontrollieren [27]. Dadurch gewinnen bestimmte Feuchtemessmethoden an Bedeutung, die zur Online-Messung eingesetzt werden können. Hierbei handelt es sich zumeist um spektroskopische Verfahren wie die Nahinfrarot- oder auch die in dieser Arbeit untersuchte Mikrowellenspektroskopie.

2.1.3. Physikalische und chemische Eigenschaften von Wasser

Wasser besteht aus einem Atom Sauerstoff sowie zwei Atomen Wasserstoff und weist eine Atommasse von 18,01 g/mol auf. Gemäß dem Bohrschen Atommodell führt die unterschiedliche Elektronegativität zwischen dem Sauerstoff-Ion und den Wasserstoff-Ionen zur Bildung eines Dipols mit einem Dipolmoment von 1,84 Debye (siehe Tab 7.2 im Anhang). Ein Molekül wird dann als Dipol bezeichnet, wenn der Schwerpunkt der negativen Ladungen (Elektronen) und der Schwerpunkt der positiven Ladungen (Atomkerne) nicht zusammenfallen. Während das Sauerstoff-Ion mit seinen freien Elektronenpaaren den negativen Ladungsschwerpunkt bildet, stellen die beiden Wasserstoff-Ionen den positiv polarisierten Molekülteil dar.

Die sehr großen Dipolkräfte des Wassermoleküls führen zu einer hohen Dielektrizitätskonstante ($\epsilon_r \sim 80$) und sind für viele charakteristischen Eigenschaften des Wassers verantwortlich: dazu gehören die Ausbildung der starken Wasserstoffbrücken, das ausgeprägte Lösungsvermögen, die starke optische Brechung und die Absorption im Infrarot- und Mikrowellenbereich.

Befindet sich ein solcher Dipol im Bereich eines elektrischen Feldes, so richtet sich das betreffende Molekül dementsprechend aus (siehe Abb. 2-1). Handelt es sich dabei um ein oszillierendes Wechselfeld, so versuchen auch die Wassermoleküle den Änderungen des Feldes zu folgen. Diesem Prinzip liegt der Mikrowellen-Erwärmung und die Mikrowellen-Resonanzspektroskopie zu Grunde.

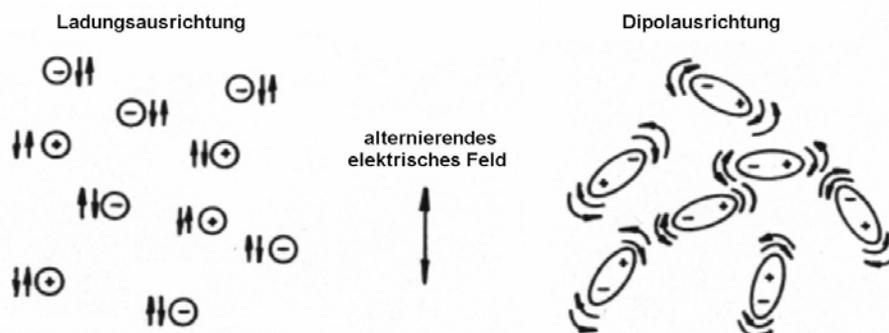


Abb. 2-1: Verhalten eines Dipols im Elektromagnetischen Feld [12]

Das Wassermolekül ($\varnothing = 2,139$ nm) nimmt ein deutlich geringeres Volumen an, als Moleküle mit vergleichbarer Atomzahl wie z.B. N_2 ($\varnothing = 14$ nm) und CO_2 ($\varnothing = 28,9$ nm); diese auffallend geringe räumliche Dimension des Wasser-

moleküls erklärt auch das herausragende Eindring-Vermögen von Wasser bis in tiefste Strukturen eines Festkörpers. In der ausgeprägten Polarität und dem inneren Zusammenhalt des Moleküls liegt die Ursache für thermische Anomalie der Dichte.

2.1.4. An Feststoffen gebundenes Wasser

Gebundenes Wasser beeinflusst die Eigenschaften eines Feststoffes, gleichzeitig ist die Bindungsstärke der Wassermoleküle in großen Maßen substanzabhängig. Weisen beispielsweise zwei Substanzen denselben Wassergehalt auf, so kann in beiden Fällen das Wasser höchst unterschiedlich gebunden und unterschiedlich lokalisiert vorliegen. Dies ist besonders leicht an Trocknungsprozessen zu beobachten, bei denen eine stärkere Bindung mit langsamerer Wasserabgabe und damit längerer Prozessdauer einhergeht. Ein Maß für die Stärke dieser Bindungen ist die so genannte Bindungswärme; sie gibt an, welche Energie in kJ aufgebracht muss, um die Bindung von 1 mol Wassermolekülen zu lösen.

Je nach Bindungsstärke, -art und Lokalisation der Moleküle werden unterschiedliche Bezeichnungen für Wasser verwendet (siehe Tab. 2-1):

Haftwasser ist durch Adhäsion – also durch elektrostatische Anziehung und Van-der-Waals-Kräfte – gebunden und kann dementsprechend leicht entzogen werden; **Kapillarwasser** dagegen kann je nach Struktur, Länge und Durchmesser der verästelten Kanäle deutlich stärker gebunden vorliegen.

Nimmt ein Feststoff Wasser aus der Atmosphäre auf, so wird dies als Sorption bezeichnet; dabei stehen die gebundenen Wassermoleküle über Wasserstoffbrücken und Dipol-Dipol-Wechselwirkungen mit der Substanz in Verbindung. Die Bindungsstärke von **Sorptionswasser** nimmt mit abnehmender Sorptionsschicht deutlich zu und liegt oberhalb der von Kapillarwasser.

Während bei den bisher aufgeführten Wassertypen eine physikalische Bindung vorliegt, ist dies bei **Kristallwasser/ Hydratwasser** und **Konstitutionswasser** nicht der Fall. Hier werden die Wassermoleküle chemisch gebunden. Da das auf diese Weise gebundene Wasser fest in die Kristallstruktur integriert ist und keinen Kontakt zu anderen Wassermolekülen oder der Atmosphäre hat, gibt es nahezu keine Wechselwirkungen mit der Umgebung. Aus diesem Grund liegt in Form von Kristallwasser und Konstitutionswasser Wasser am stärksten gebunden vor.

Die aufgeführten Wassertypen lassen sich nur schwer gegeneinander abgrenzen, da je nach Feuchtegrad gleichzeitig mehrere Bindungszustände nebeneinander vorliegen können.

Bezeichnung	Lokalisation der Bindung	Bindungsverhältnis	Bindungsart	Beweglichkeit der Wassermoleküle	Bindungsstärke [kJ/mol]	Beispiel
Haftwasser	Feststoff-Oberflächen	kontinuierlich festgehaltenes Wasser	physikalisch	frei beweglich	0	nasse Festkörper
Grob-Kapillarwasser	in Gerüst-Zwischenräumen				0	Kieselgel
Mikro-Kapillarwasser					0 ... 5	Kieselgel
zeolithisches oder osmotisch. Wass.	in Gerüst-Innenräumen			0 ... 5	Heulandit-oxidhydrate	
Quellungswasser				0 ... 5	Montmorillonit	
eigentliches Hydratationswasser	an Ionen und Molekülen in Lösungen			0 ... 20	ortsfest	Hydrathülle von Ionen
Schwarmionenwasser	an Ionen von Kolloiden			0 ... 20		Bentonit
Adsorptionswasser	Körper-grenzschichten			2 ... 60		alle Feststoffe
gebundenes Wasser	im Inneren von Kolloiden			5 ... 20		Kieselgel
Hydratwasser	im Inneren von Kristallen			5 ... 40		α -Laktose-Monhydrat
Hydroxylwasser	in Säuren und Hydroxiden als OH-Gruppe	diskontinuierlich festgehaltenes Wasser (stöchiometrisch)	chemisch	20 ... 105	Ca(OH) ₂	

Tab. 2-1: Bindungsarten des Wassers in Feststoffen [4],[14]

Der Verlauf und das Ergebnis werden bei einigen der unter 2.1.5 aufgeführten Verfahren wie zum Beispiel den gravimetrischen Verfahren durch die Bindung der Wassermoleküle beeinflusst, aus diesem Grund müssen die jeweiligen Parameter wie Temperatur und Analysenzeit auf die Prüfsubstanz abgestimmt werden; so kann zum Beispiel die Trocknungszeit im Trockenschrank für einen Stoff völlig ausreichend sein, während bei einer anderen Substanz das enthaltene Wasser aufgrund der stärkeren Bindungskräfte nur teilweise erfasst worden ist.

2.1.5. Übersicht und Einteilung von Feuchtemessverfahren

Für die Feuchtebestimmung sind mittlerweile sehr viele unterschiedliche Verfahren verfügbar, die sich grob in direkte und indirekte Verfahren einteilen lassen, je nach

dem ob die Messgröße direkt mit der Probenfeuchte zusammenhängt oder nicht. Einen Überblick gibt Abb.2-2.

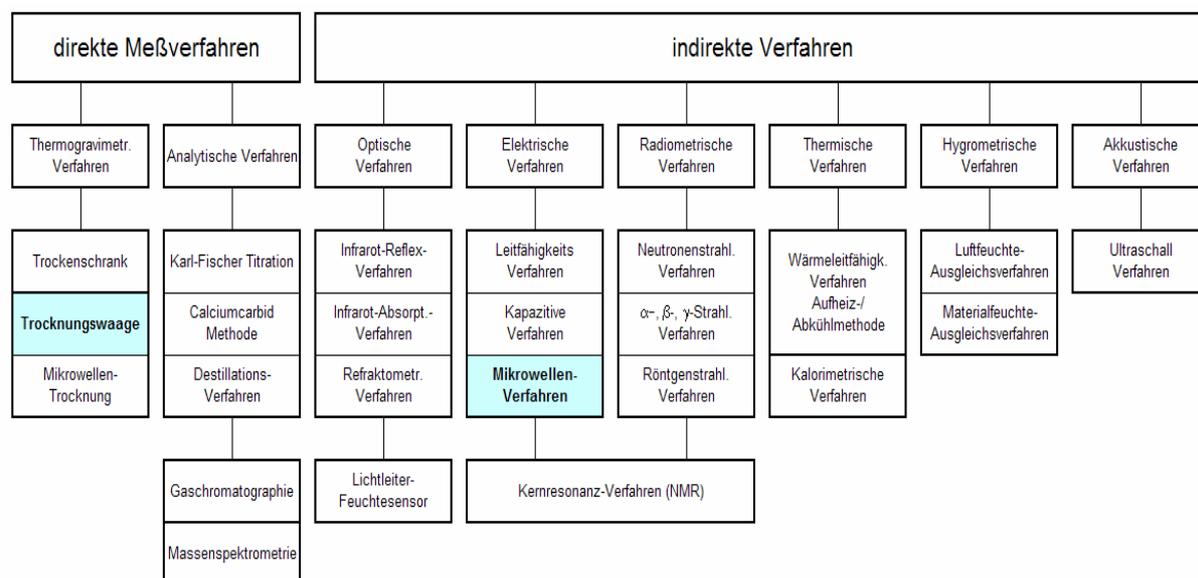


Abb. 2-2: Einteilung von Feuchtemessverfahren [15]

Im Bereich der pharmazeutischen Technologie werden häufig die thermogravimetrischen Verfahren sowie die Karl-Fischer-Titration eingesetzt. Zunehmend gewinnen auch die spektroskopischen Verfahren aufgrund der kurzen Messzeit und der gleichzeitig zerstörungsfreien Durchführung an Bedeutung.

Die in Abb.2-2 aufgeführten optischen und elektrischen Verfahren werden häufig unter dem Überbegriff spektroskopische Verfahren zusammengefasst.

2.1.6. Darstellung ausgewählter Verfahren

2.1.6.1. Trockenschrank

Bei allen thermogravimetrischen Methoden wird durch Wärmezufuhr das Wasser aus der Probe entfernt und die Gewichtsabnahme ausgewertet. Daher bergen diese Verfahren die Gefahr, dass neben Wasser auch andere flüchtige Stoffe erfasst werden und das Ergebnis verfälschen können. Die thermogravimetrische Messmethoden sind direkte Bestimmungsverfahren, da die Messgröße – die Massenabnahme infolge Ausheizen – mit der Probenfeuchte im direkten Zusammenhang steht. Im Gegensatz zu vielen anderen Methoden, wie zum Beispiel den spektroskopischen Verfahren, ist keine Kalibrierung notwendig.

Von den unter 2.1.5 aufgeführten Verfahren ist die Trockenschrankmethode eine der bedeutendsten und in allen gängigen Arzneibüchern beschrieben. Der besondere

Vorteil dieser Methode besteht darin, dass zum einen die praktische Durchführung sehr einfach und zum anderen der apparative Aufwand gering ist, weil der Trockenschrank zur Standardausstattung eines Labors gehört.

Der bestimmte Feuchtwert entspricht der prozentuellen Abnahme der Probenmasse bezogen auf die Ausgangsmasse m_0 und wird als Trocknungsverlust nach einer definierten Zeit t bezeichnet. In der englischsprachigen Literatur wird der Begriff „loss on drying“ verwendet und mit LOD abgekürzt. Zunehmend häufig wird diese Abkürzung auch in deutschsprachiger Literatur eingesetzt.

$$LOD = \frac{m_0 - m_t}{m_0} \cdot 100 \quad (2-1)$$

Nachteilig ist die lange Messdauer, die je nach Substanz bis zu mehrere Stunden betragen kann. Die Länge der Analysezeit limitiert daher die Probenzahl. Von Vorteil ist die Möglichkeit, mehrere Proben gleichzeitig zu untersuchen. Die Probenmenge ist variabel und wird nur durch die Schichtdicke der Probe beschränkt. Damit das in der Probe enthaltene Wasser quantitativ erfasst werden kann, sollte die Schichtdicke möglichst klein sein.

Eine nicht zu unterschätzende Fehlerquelle ist die Bestimmung des jeweiligen Probengewichts vor und nach der Trocknung, besonders die Bestimmung der Endmasse kann sich schwierig gestalten, da die Probe nicht in heißem Zustand aufgrund der Auftriebskräfte vermessen werden darf; kühlt dagegen die Probe bei Raumbedingungen ab, so kann sich erneut Wasser anlagern und das Ergebnis verfälschen. Diese Fehlerquelle kann vermieden werden, indem die Probe zum Abkühlen in einen Exsikkator gegeben wird, allerdings schränkt die Größe des Exsikkators die Anzahl der Proben ein.

2.1.6.2. Trocknungswaage

Bei der Trocknungswaage handelt es sich um eine Kombination aus Waage und Heizelement. Die Bestimmung der Probenfeuchte basiert auf dem gleichen Prinzip wie die Trockenschrankmethode, im Unterschied zu dieser verläuft die Feuchtemessung mit der Trocknungswaage deutlich schneller (je nach Einstellung nur wenige Minuten bis zu 1 Stunde). Auch hier wird die zu untersuchende Probe, welche sich während der Messung auf der Waage befindet, Wärme über einen bestimmten Zeitraum ausgesetzt und der prozentuelle Trocknungsverlust berechnet.

Zu den wichtigsten Merkmalen dieser Methode zählt neben der vergleichsweise kurzen Messzeit auch die sehr einfache Handhabung. Der Bediener befüllt lediglich eine spezielle Alupfanne mit der Probe und startet die Messung. Die Steuerung der Messung sowie die Berechnung des Ergebnisses erfolgt durch das Gerät. Eingestellt werden können, neben der Analysentemperatur auch ein so genanntes Abbruchkriterium, welches den Endpunkt der Analyse regelt. Die Messung wird entweder nach einer definierten Messzeit abgebrochen oder wenn die Massenabnahme pro Zeit einen bestimmten Wert unterschreitet (siehe dazu auch Kapitel 3.2.2.1).

In früheren Modellen wurde die Wärme mit Hilfe einer Infrarotlampe erzeugt, neuere mit Halogenlampen ausgestattete Geräte führen zu genaueren Ergebnissen, weil diese speziellen Lampen besser reguliert werden können und die Wärmeentfaltung schneller ist. Eine weitere Neuerung ist die Wärmeerzeugung durch Mikrowellen, die noch kürzere Analysezeiten gewährleisten soll.

Die Form der Energiezuführung in einer Trocknungswaage ist unabhängig von der verwendeten Wärmequelle wesentlich effektiver als das Trocknen im Trockenschrank, da die Steuerung deutlicher präziser und der Energieeintrag höher ist. Dies erklärt die vergleichsweise kurzen Messzeiten.

2.1.6.3. Thermogravimetrie TGA

Auch dieses Gerät besteht aus einer Waage und einem Heizelement. Der wesentliche Unterschied zu den beiden vorangegangenen Methoden besteht darin, dass die Probenmenge auf nur wenige Milligramm beschränkt ist und dass dadurch auch geringste Spuren von Wasser oder anderen flüchtigen Substanzen mit der extrem empfindlichen Analysenwaage erfasst werden können. Das Gerät zeichnet hoch aufgelöste Trocknungskurven auf, die Aufschluss nicht nur über die Wassermenge, sondern auch über die Bindung der Wassermoleküle zu dem Feststoff geben. Auf diese Weise kann zum Beispiel das Kristallwasser in α -Laktose-Monohydrat präzise neben dem physikalisch gebundenen Wasser erfasst werden.

Die thermogravimetrische Analyse TGA ist eine Spezialmethode, die nur für bestimmte Zwecke eingesetzt wird, da sie aufgrund der geringen Probenmenge nicht für routinemäßige Untersuchungen an vielen Proben geeignet ist.

2.1.6.4. Karl-Fischer-Titration

Grundlage dieser weit verbreiteten Methode ist die stöchiometrische Reaktion von Wasser mit Jod in Gegenwart von Schwefeldioxid, Methanol und einer Base wie z.B. Pyridin. Das Schwefeldioxid reagiert dabei mit Methanol zu Monomethylsulfid, welches in Gegenwart von Wasser und Jod oxidiert wird. Der Endpunkt der Titration ist erreicht, wenn Jod im Überschuss vorhanden ist, was photometrisch oder elektrometrisch erfasst werden kann.

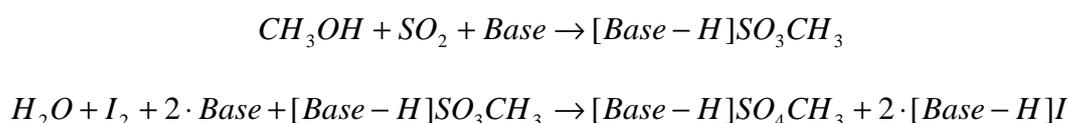


Abb. 2-3: Reaktionsabläufe während der Karl-Fischer Titration [18]

Hierbei handelt es sich um eine sehr empfindliche Methode, mit der noch kleinste Spuren an Wasser erfasst werden können. Aufgrund des speziellen chemischen Reaktionsmechanismus wird nahezu selektiv Wasser erfasst, mit Störungen ist lediglich bei Ketonen, Aldehyden, stark reduzierenden sowie stark basischen oder saueren Substanzen zu rechnen. Die Karl-Fischer-Titration ist besonders für Proben mit niedrigen Wassergehalten geeignet.

Ein wichtiger Vorteil dieser Methode ist die Möglichkeit der Automatisierung des Analysenvorgangs mit Hilfe eines Probensamplers, sodass mehrere Proben nacheinander in Abwesenheit des Bedieners vermessen werden können. Da die Abläufe während der Messung und speziell die Endpunkterkennung vollautomatisch geschehen, ist ein hohes Maß an Reproduzierbarkeit gegeben, sofern keine Undichtigkeiten im Apparat vorhanden sind.

Auch die Karl-Fischer-Titration kann als direkte Feuchtebestimmungsmethode bezeichnet werden und bedarf keiner Kalibrierung. Von Nachteil ist die zum Teil aufwendige Probenpräparation, da die Probe in gelöster Form vorliegen muss, um das enthaltene Wasser quantitativ erfassen zu können. Die zum Teil giftigen Karl-Fischer-Reagenzien müssen dicht verschlossen und vor Licht geschützt gelagert werden, da sie sich ansonsten zu schnell zersetzen.

Eine Sonderform der Karl-Fischer-Titration ist die besonders empfindliche coulometrische Titration, bei der das für die Reaktion notwendige Jod direkt im Reaktionsgefäß durch anodische Oxidation entsteht. Aus dem Stromverbrauch kann schließlich der Wassergehalt berechnet werden. Damit ist es möglich Wassergehalte von 0,1 bis 0,0001% zu erfassen.

2.1.6.5. Nah-Infrarot-Spektroskopie

Erst durch die rasante Entwicklung von Mikroprozessoren etablierte sich die Nah-Infrarot-Spektroskopie, deren Auswertung ohne Software-Unterstützung kaum möglich ist.

Vom Messprinzip her ist sie der konventionellen Infrarot-Spektroskopie ähnlich, da ebenfalls Molekülschwingungen durch elektromagnetische Wellen induziert werden. Aufgenommen werden Spektren in einem Wellenlängenbereich von 0,8 bis 3 µm. Neben der Probenfeuchte können auch die Identität sowie bestimmte Feststoffcharakteristika wie z.B. die Porosität untersucht werden.

Unterschieden werden Reflexions- und Absorptionsverfahren. Mit Hilfe von speziellen Lichtleitern werden die elektromagnetischen Wellen zur Probe und wieder zurück zum Detektor geleitet. Im Gegensatz zur IR-Spektroskopie wird die Probe außerhalb des zentralen Analysengerätes vermessen.

Bei der NIR-Spektroskopie handelt es sich um ein indirektes Messverfahren, deswegen ist eine Kalibrierung gegen eine geeignete direkte Feuchtemessmethode unerlässlich. Aufgrund von individuellen Bindungsverhältnissen zeigen die aufgenommenen Spektren ein substanzspezifisches Verhalten. Prinzipiell muss für jeden Stoff eine eigene Kalibrierung durchgeführt werden.

Die Bestimmung der Feuchte erfolgt über die Auswertung eines bestimmten Bereichs des aufgenommenen Spektrums, welcher für Wassermoleküle charakteristisch ist. Dieser Bereich wird als Wasserbande bezeichnet. Es muss beachtet werden, dass viele Faktoren den Verlauf des Spektrums im Bereich dieser Wasserbande beeinflussen und somit das Ergebnis stören können.

Spätestens seit der PAT-Richtlinie der amerikanischen Gesundheits-Behörde FDA nimmt die Bedeutung stetig zu, da sich diese Methode hervorragend zur Online-Messung eignet und darüber hinaus schnell und zerstörungsfrei arbeitet.

2.1.6.6. Mikrowellen-Spektroskopie

Neben elektromagnetischen Wellen im Infrarot-Bereich sind auch Mikrowellen (Wellenlänge von 1 mm bis 1 m) geeignet, um die Feuchte einer Probe zu bestimmen. Im Gegensatz zu der oben vorgestellten NIR-Methode, wird die Probe vollständig durchstrahlt. Darüber hinaus erfassen die Mikrowellen-spektroskopischen Methoden Wassermoleküle mit einer hohen Selektivität. Wird eine feuchte Probe Mikrowellenstrahlen ausgesetzt, so werden die enthaltenen Wassermoleküle um ein Vielfaches stärker zum Schwingen angeregt als die Moleküle des Feststoffes (siehe dazu Abschnitt 2.2.2).

Der Oberbegriff Mikrowellen-Spektroskopie umfasst das relativ seltene Transmissions- als auch das Resonanzverfahren. Beide Verfahren arbeiten sehr schnell und zerstörungsfrei, darüber hinaus ist beiden ein substanzspezifisches Verhalten gemeinsam. Die Feuchtemessung mit Hilfe von Mikrowellen ist grundsätzlich abhängig von der Schüttdichte einer Probe, was bei der Resonanzmethode zum Teil durch spezielle Lösungen kompensiert werden kann.

Das dieser Arbeit zugrunde liegende Mikrowellen-Resonanzverfahren wird ausführlich in Kapitel 2.2 dargestellt.

2.2. Feuchtemessung nach der Mikrowellen-Resonanzmethode

Das Messprinzip beruht auf der Interaktion von elektromagnetischen Wellen im Mikrowellenbereich mit der Probe. Dabei werden die unterschiedlichen dielektrischen Eigenschaften von Probensubstanz und der enthaltenen Wassermoleküle ausgenutzt.

In diesem Abschnitt werden zunächst die grundlegenden physikalischen Hintergründe erläutert, bevor auf den Aufbau des Messgerätes und die wesentlichen Bestandteile eingegangen wird.

2.2.1. Elektromagnetische Strahlung

Mikrowellen sind elektromagnetische Wellen mit einer Frequenz zwischen 300 MHz und 300 GHz, was einer Wellenlänge von 1 mm bis 1 m entspricht. Dieser Frequenzbereich liegt innerhalb des elektromagnetischen Spektrums zwischen den Radiowellen und der Infrarot-Strahlung; er lässt sich noch weiter unterteilen in Dezimeterwellen ($f = 300 \text{ MHz} - 3 \text{ GHz}$), Zentimeterwellen ($f = 3 \text{ GHz} - 30 \text{ GHz}$) und den Millimeterwellen ($f = 30 \text{ GHz} - 300 \text{ GHz}$).

Es gibt mittlerweile sehr viele unterschiedliche technische Anwendungsmöglichkeiten für Mikrowellen; ein sehr wichtiges Einsatzgebiet ist die Übertragung von Energie zur Erzeugung von Wärme.

Für diese Anwendung dürfen lediglich wenige ausgewählte Frequenzen genutzt werden, so arbeiten zum Beispiel gewöhnliche Haushalt-Mikrowellenherde häufig bei einer Frequenz von 2,45 GHz, was einer Wellenlänge von 12,2 cm entspricht. Da Mikrowellen ab einer bestimmten Intensität menschliches Gewebe zerstören, muss darauf geachtet werden, dass der eigentliche Prozessraum gut gekapselt ist, damit keine Leckstrahlung nach außen treten kann. Erlaubt ist eine maximale Abstrahlung von 5 mW/cm^2 .

Eine charakteristische Eigenschaft der Mikrowellenstrahlung ist, dass die Energie nahezu selektiv auf Wassermoleküle übertragen wird und dass die Wärme direkt im Gut entsteht. Dies ist ein wesentlicher Unterschied zu konventionellen Trocknern wie beispielsweise den Hordentrocknern, bei denen die Wärme durch Kontakt mit erhitzten Flächen oder mittels Konvektion erzeugt wird.

Dieses Prinzip macht sich auch die Mikrowellen-Resonanzspektroskopie zu nutze. Die eingebrachte Energie ist mit maximal 10 mW so gering, dass keine Wärmeeffekte zu erwarten sind. Durch die ausgeklügelte Bauweise wird gewährleistet, dass nahezu keine Leckstrahlung das System verlässt, weil Resonanz ein in sich geschlossenes elektromagnetisches Feld erfordert. Dies bedingt, dass nach außen keine Gefahr für den Benutzer besteht. Durch das hervorragende Eindringvermögen von Mikrowellen ist es möglich, auch Wasser im Inneren einer Probe zu erfassen. Ein weiterer Vorteil dieser Methode besteht darin, dass die Probe bedingt durch den geringen Energieeintrag während der Messung nicht verändert wird. Da sich Mikrowellen wie alle elektromagnetische Wellen nahezu mit Lichtgeschwindigkeit ausbreiten, dauert die Vermessung einer Probe nur Bruchteile einer Sekunde.

2.2.2. Einfluss von Mikrowellen auf Dielektrika

Zum besseren Verständnis der physikalischen Hintergründe soll zunächst ein Kondensator betrachtet werden. Der Kondensator ist ein in der Elektrotechnik häufig eingesetztes Bauteil, das im einfachsten Fall aus zwei sich gegenüberstehenden Metallplatten der Fläche A besteht. Werden diese Platten im Abstand d mit jeweils einem Pol einer Gleichstrom-Spannungsquelle verbunden, so fließt ein mit der Zeit exponentiell abnehmender elektrischer Strom. Dabei wird eine Platte positiv, die andere negativ geladen, indem die Elektronen von der einen zur anderen Platte abfließen. Sobald die Potentialdifferenz an den Platten gleich der Spannung an der Stromquelle ist, kommt dieser Vorgang zum Stillstand. Dabei wird eine bestimmte Elektrizitätsmenge in Form der Ladung im Kondensator gespeichert und kann zu einem späteren Zeitpunkt wieder abgegeben werden.

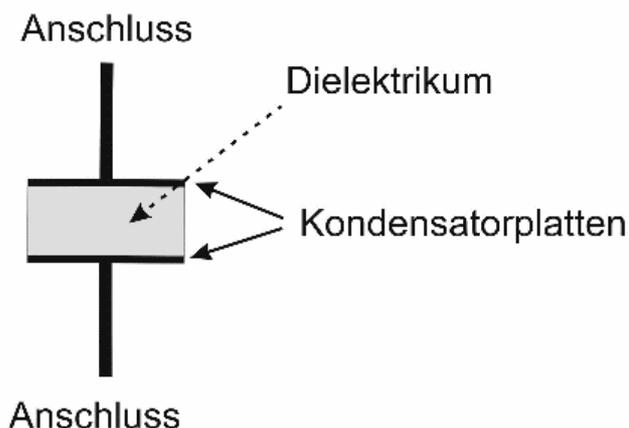


Abb. 2-4: Aufbau eines Kondensators

Die Kapazität C ist ein Maß dafür, wie viel Ladung in einem Kondensator gespeichert werden kann; sie ist der Proportionalitätsfaktor zwischen der Ladung Q und der angelegten Spannung U .

$$C = \frac{Q}{U} \quad [\text{Farad (F)}] \quad (2-2)$$

Die Kapazität eines leeren (mit Vakuum „gefüllten“) Kondensators errechnet sich folgendermaßen:

$$C_{\text{Vakuum}} = \frac{Q}{U} = \frac{Q}{E \cdot d} = \frac{Q}{\frac{Q}{\epsilon_0 \cdot A} \cdot d} = \frac{\epsilon_0 \cdot A}{d} \quad (2-3)$$

Bei diesen Umformungen wird zunächst die Spannung durch das Produkt aus elektrischer Feldstärke E und dem Abstand zwischen den Kondensatorplatten d ersetzt, bevor in einem nächsten Schritt die Feldstärke E durch den Quotienten aus der Ladung Q und dem Produkt aus der Dielektrizitätszahl im Vakuum ($\epsilon_0 = 8,85416 \cdot 10^{-12}$) und der Fläche A der Platten ausgetauscht wird. Die Kapazität ist somit nur von seiner Geometrie abhängig.

Der tatsächliche Ort der gespeicherten Energie ist das elektrische Feld zwischen den Kondensatorplatten. Daraus ergibt sich die Konsequenz, dass das Medium zwischen den Platten die Kapazität maßgeblich beeinflusst. Isolierende Materialien, also Substanzen die den elektrischen Strom nicht leiten, werden als Dielektrika bezeichnet, weil sich das elektrische Feld durch dieses Material hindurch erstreckt. Wird ein solcher Isolator zwischen die beiden Platten eingeführt, wird damit die Kapazität des Kondensators vergrößert.

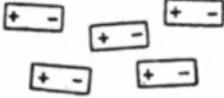
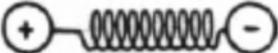
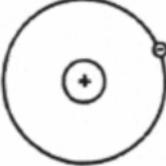
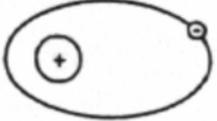
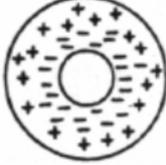
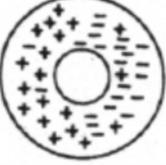
Als Maß für die Erhöhung der Kapazität eines Kondensators gilt die stoffabhängige relative Dielektrizitätskonstante ϵ_r (abgekürzt DK); diese Materialkonstante wird oft auch als Dielektrizitätszahl bezeichnet.

$$\epsilon_r = \frac{C}{C_{\text{Vakuum}}} \quad [\text{dimensionslos}] \quad (2-4)$$

Ein mit Materie gefüllter Kondensator hat demnach die folgende Kapazität:

$$C = \epsilon_r \cdot \epsilon_0 \cdot \frac{A}{d} \quad (2-5)$$

Energie wird im Bereich der Kondensatorplatten aufgrund von Ladungsverschiebung gespeichert, die als dielektrische Polarisation bezeichnet wird.

	ohne angelegtes Feld	mit angelegtem Feld
Dipolpolarisation		
Atompolarisation		
Elektronenpolarisation		
Ladungsdoppelschicht		
Raumladungspolarisation (Maxwell-Wagner-Verluste)		

Tab. 2-2: Polarisierungseffekte [14]

Grundsätzlich werden zwei Arten unterschieden: die Verschiebungspolarisation und die Orientierungspolarisation. Während die Verschiebungspolarisation dadurch gekennzeichnet ist, dass Ladungsträger (Atomkerne, Elektronen, Ionenrümpfe) gegeneinander verschoben werden – es werden kurzzeitige Dipole induziert –, zeichnet sich die Orientierungspolarisation dadurch aus, dass Permanentdipole wie z.B. Wasser, Alkohole, Säuren, polare Moleküle ihre räumliche Ausrichtung dem angelegten elektrischen Feld anpassen. Bei der Orientierungspolarisation zwingt das elektrische Feld die Moleküle in eine Vorzugsrichtung und zwar umso mehr, je größer die Feldstärke und je kleiner die Temperatur ist. Ein weiterer Unterschied zwischen diesen beiden Formen der Polarisation besteht in der zeitlichen Dimension. Während die Einstellung der Verschiebungspolarisation nahezu mit Lichtgeschwindigkeit geschieht, zeigt die Orientierungspolarisation eine ausgeprägte zeitliche Verzögerung. Die Verschiebungspolarisation lässt sich noch in die Atom- und die Elektronenpolarisation unterteilen. Eine Übersicht über die möglichen Formen der Polarisation gibt Tabelle 2-2.

Welche konkrete Form der dielektrischen Polarisation bei einem Molekül auftritt, ist abhängig von der Frequenz der elektromagnetischen Strahlung. Dabei beschränkt sich die die Orientierungspolarisation auf den Mikrowellenbereich. Bei Frequenzen unterhalb des Mikrowellenbereichs treten auch Ioneneinflüsse auf. Im Infrarot-Bereich dagegen hat die Atom-Polarisation eine große Bedeutung.

Das dielektrische Verhalten einer Substanz wird sehr stark von dessen Dipoleigenschaften geprägt. Ein Maß für die Ladungstrennung ist das so genannte Dipolmoment eines Stoffes; dieses ist um so größer, je größer die im Molekül enthaltene Ladungsmenge ist und je weiter die positive und die negative Ladung voneinander entfernt sind. Das Wassermolekül als Permanentdipol weist mit 1,84 Debye (entspricht $6,14 \cdot 10^{-30} \text{ C} \cdot \text{m}$) erwartungsgemäß einen deutlich größeren Wert als die meisten anderen Flüssigkeiten, Feststoffe und Gase auf (vgl. hierzu auch Tabelle 7.2 im Anhang).

Elektromagnetische Strahlung zeichnet sich durch eine konsistente, gleichmäßige Abfolge elektrischer und magnetischer Felder aus. Substanzen, die einer solchen Strahlung ausgesetzt werden, ändern in Abhängigkeit des momentan vorherrschenden Feldes ständig ihre Ausrichtung und dies umso schneller, je größer

deren Dipolmoment und je größer die Frequenz der elektromagnetischen Strahlung ist.

Ab einer bestimmten Frequenz ist es den Molekülen nicht mehr möglich, sich genauso schnell wie die Veränderung im Feld auszurichten; diese als Dipol-Relaxation-Frequenz bezeichnete Frequenz liegt für Wasser bei ca. 20 GHz. Oberhalb dieser Frequenz werden erzwungene Schwingungen induziert, die mit einer messbaren Erwärmung einhergehen. Die Umwandlung von elektromagnetischer Energie in Wärmeenergie wird als dielektrischer Verlust bezeichnet. Dieser Punkt wird gesondert in Abschnitt 2.2.3 betrachtet.

Unter dem Einfluss von elektromagnetischer Strahlung treten also zwei Phänomene auf: Zum einen werden die betreffenden Moleküle polarisiert und es können dielektrische Verluste auftreten. Aus diesem Grund wird die Dielektrizitätszahl häufig in komplexer Form geschrieben:

$$\epsilon \equiv \epsilon' - j \cdot \epsilon'' \quad (2-5)$$

Der Realteil ϵ' beschreibt die Polarisierbarkeit des Stoffes und der Imaginärteil ϵ'' die dielektrischen Verluste.

Locker gebundenes oder flüssiges Wasser hat bei Raumtemperatur eine Dielektrizitätszahl von 80,4, diese ist damit mehr als doppelt so groß wie die anderer hydrophiler oder mit Wasser mischbarer Flüssigkeiten. Einen Überblick hinsichtlich der Dielektrizitätszahl gibt Tabelle 7.3 im Anhang.

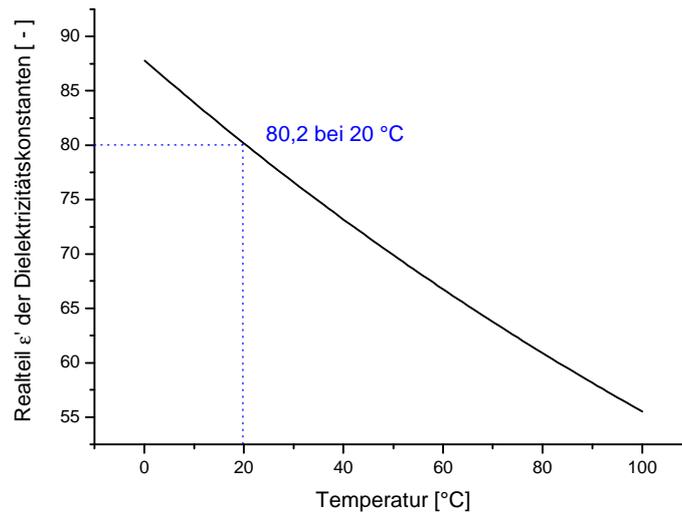


Abb. 2-5: Abhängigkeit der Dielektrizitätskonstante von der Temperatur bei $f=0\text{Hz}$ [37]

Da die Orientierungspolarisation von der Temperatur abhängig ist, zeigt auch der Realteil der Dielektrizitätskonstante eine ausgeprägte Abhängigkeit von der Temperatur (siehe Abb. 2-5). Neben der Temperaturabhängigkeit muss zusätzlich noch die Frequenzabhängigkeit beachtet werden, die sowohl Realteil als auch Imaginärteil betrifft (siehe Abb. 2-6).

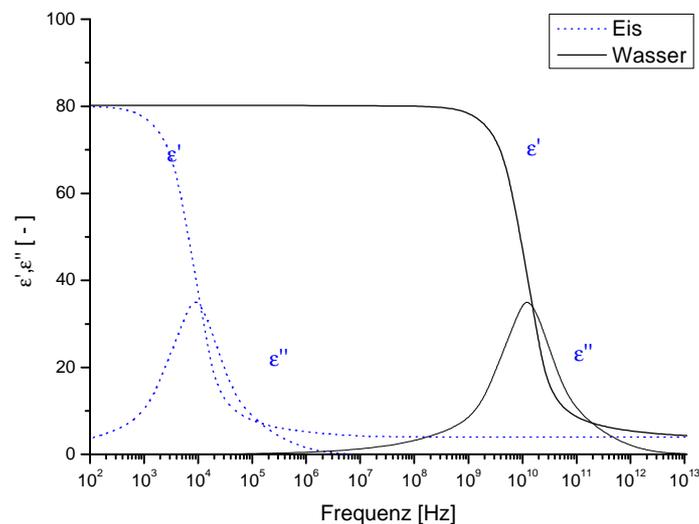


Abb. 2-6: Frequenzabhängigkeit der Dielektrizitätskonstante bei 20°C [9]

Wassermoleküle lassen sich über einen weiten Frequenzbereich polarisieren. Um störende Einflüsse von Ionen oder anderen Polarisationsarten (siehe Tabelle 2-2) – für die Feuchtemessung ist allein die Orientierungspolarisation von Bedeutung –

auszuschließen, sollte oberhalb einer Frequenz von 1 GHz gemessen werden. Aus diesem Grund liegt das eingesetzte Frequenzspektrum im Mikrowellenbereich. Der Frequenzbereich des Mikrowellen-Feuchtemessgerätes wird also sowohl nach unten durch die mögliche Erfassung von ionischen Einflüssen als auch nach oben durch das Erreichen der Dipol-Relaxationsfrequenz limitiert. Der theoretisch mögliche Bereich umfasst ein Spektrum von 1 GHz bis 20 GHz. Aufgrund der Dimensionierung der Resonanzkammer ist es mit zunehmender Frequenz (und entsprechend abnehmender Wellenlänge) zunehmend schwieriger, Resonanzstrukturen auszubilden. Aus diesem Grund ist der praktische Arbeitsbereich tatsächlich auf ein Spektrum von 2 bis 3 GHz beschränkt.

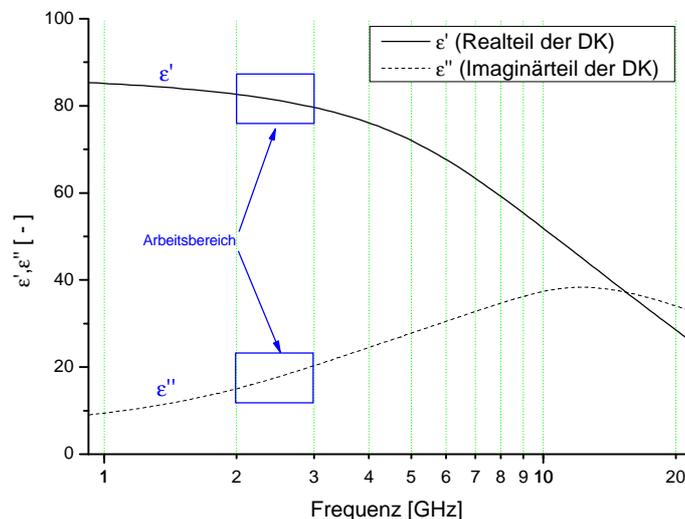


Abb. 2-7: Arbeitsbereich des Mikrowellen-Feuchtemessgerätes

Bei der Mikrowellen-Feuchtemessung wird ausgenutzt, dass flüssiges Wasser ein hohes Dipolmoment und damit eine große Dielektrizitätszahl ϵ' (ϵ' ca. 80) aufweist; daher lässt sich flüssiges Wasser im Vergleich zu den meisten Feststoffen (ϵ' ca. 2 bis 7) sehr viel stärker durch hochfrequente elektromagnetische Strahlung anregen und annähernd selektiv erfassen (sofern andere Substanzen mit vergleichbaren dielektrischen Eigenschaften zu Wasser ausgeschlossen werden können). Sehr stark gebundenes Wasser, wie zum Beispiel Kristallwasser, hat hingegen keine Bedeutung und kann nicht erfasst werden.

2.2.3. Umwandlung von Strahlungsenergie in Wärmeenergie

Mikrowellen werden von Dielektrika aufgrund von Relaxationseffekten (siehe Abschnitt 2.2.2) zum Teil unter Wärmeentstehung absorbiert. Zur Abschätzung der durch dielektrische Vorgänge erzeugten Wärmeleistung dient folgende Formel, die von den Maxwell'schen Gleichungen abgeleitet ist:

$$P = 2 * \rho * f * E^2 * V * \epsilon_0 * \epsilon_r * \tan d \quad (2-6)$$

P	erzeugte Wärmemenge	$\left[J = \frac{kg * m^2}{s^3} \right]$
f	Frequenz der Mikrowellenstrahlung	$\left[Hz = \frac{1}{s} \right]$
E	elektrische Feldstärke	$\left[\frac{V}{m} = \frac{kg * m}{A * s^3} \right]$
V	Volumen, in dem Mikrowellen absorbiert werden	$[m^3]$
ϵ_0	absolute Dielektrizitätskonstante von Vakuum = $8,854 \times 10^{-12}$	$\left[\frac{C^2}{N * m^2} = \frac{A^2 * s^2}{N * m^2} \right]$
ϵ_r	komplexe relative Dielektrizitätskonstante (Materialabhängig)	$[-]$
d	Phasenwinkel (auch Verlustwinkel genannt)	$[-]$

Der Tangens des Quotienten aus Imaginär- und Realteil der komplexen Dielektrizitätskonstante wird auch als Verlustfaktor bezeichnet. Er nimmt den Wert Null an, wenn die Dipole dem oszillierenden Feld ohne Phasenverschiebung folgen können. Bei einem verlustbehafteten Stoff kommt es hingegen zu einer Phasenverschiebung. Der Verlustfaktor (auch Dissipitationsfaktor genannt) ist daher ein Maß für die Energieeinkopplung. Tabelle 7.4 (im Anhang) gibt eine kurze Übersicht von verschiedenen relevanten Hilfsstoffen für die Tablettierung.

$$D = \tan d = \frac{\epsilon_r''}{\epsilon_r'} \quad (2-7)$$

Da die eingebrachte Energie im Fall der Mikrowellen-Feuchtemessung lediglich im Bereich von 0,5 bis 10 Milliwatt liegt, ist eine relevante Erwärmung der Probe selbst bei mehrstündiger Vermessung nicht zu erwarten.

2.2.4. Allgemeiner Aufbau des Messgerätes

Das Gerät setzt sich zusammen aus einem Mikrowellengenerator, einem so genannten Sensor, der die Probe aufnimmt und einem Detektor. Gesteuert wird der gesamte Messprozess von der zentralen Steuereinheit (CPU – aus dem Englischen für „Central Processing Unit“).

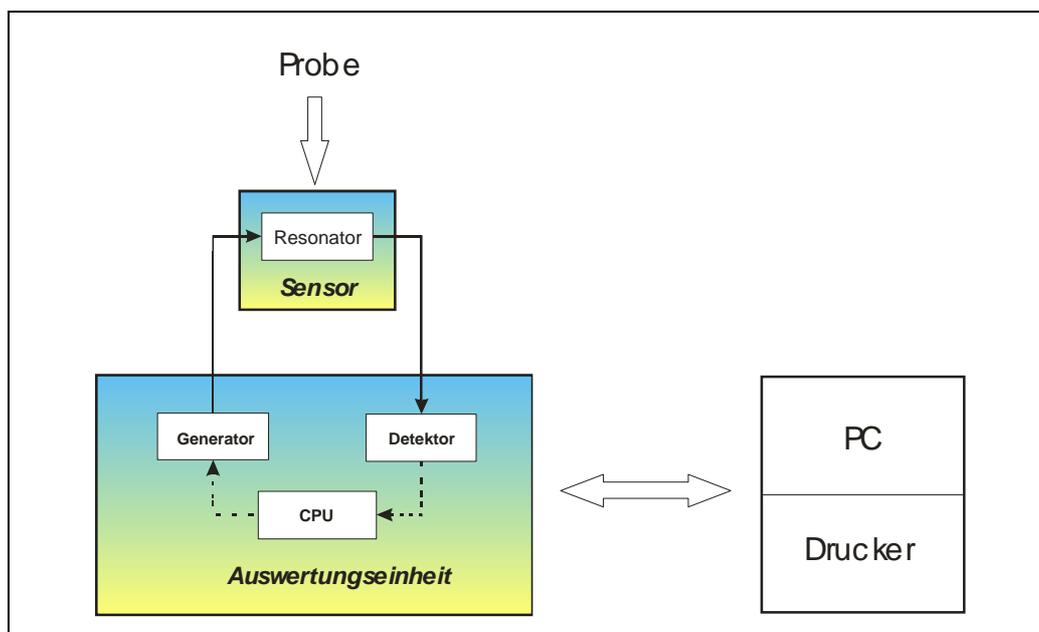


Abb. 2-8: Aufbau des Messgerätes

Die vom Generator erzeugten Mikrowellen werden mittels Koaxialkabel zum Resonator und anschließend mit einem weiteren Koaxialkabel zum Detektor geleitet. Als zentrale Steuereinheit regelt die CPU den Generator sowie den Detektor und übernimmt sämtliche weitere Auswertungs- und Rechenprozesse. Die berechneten Werte werden auf dem integrierten Display in Echtzeit angezeigt. Mit Hilfe einer Tastatur erfolgen die Eingabe von Referenz-Feuchtwerten und die Steuerung der grafischen Auswertung. Darüber hinaus ist es möglich, die Daten über Schnittstellen zu einem Computer und zu einem Drucker zu übertragen. Die praktische Durchführung einer Messung wird ausführlich in Kapitel 3.2.1 beschrieben.

2.2.5. Funktionsprinzip

Im Gegensatz zu der Gehaltsbestimmung mit einem UV-Spektrometer misst dieses Gerät nicht bei einer bestimmten Wellenlänge, sondern die Probe wird einem definierten Spektrum elektromagnetischer Wellen ausgesetzt. Aufgrund der Dimensionierung der Probenkammer (=Resonator) kommt es bei einer bestimmten Frequenz zu Resonanz. Von Resonanz wird gesprochen, wenn sich Wellen derart überlagern, dass die Gesamtintensität deutlich größer als die der einzelnen Wellen ist. Dies ist immer dann der Fall, wenn die Dimension der Resonanzkammer dem Vielfachen einer halben Wellenlänge entspricht. Im Vergleich dazu kommt es im nicht-resonanten Zustand zur Auslöschung der sich ausbreitenden, zum Teil auch reflektierten, durch die neu eingekoppelten Wellen. Im Resonanzfall zeichnet der Detektor ein deutliches (scharfes) Signal auf, das über dessen Frequenz und Breite charakterisiert wird.

Sobald sich eine Probe im Sensor befindet, ändert sich der resonante Zustand der Kammer, was im Wesentlichen auf die Anregung freier Wassermoleküle zurückzuführen ist. Die Anwesenheit einer Probe führt zu einer Änderung der Resonanzfrequenz sowie zur Abflachung des Signals.

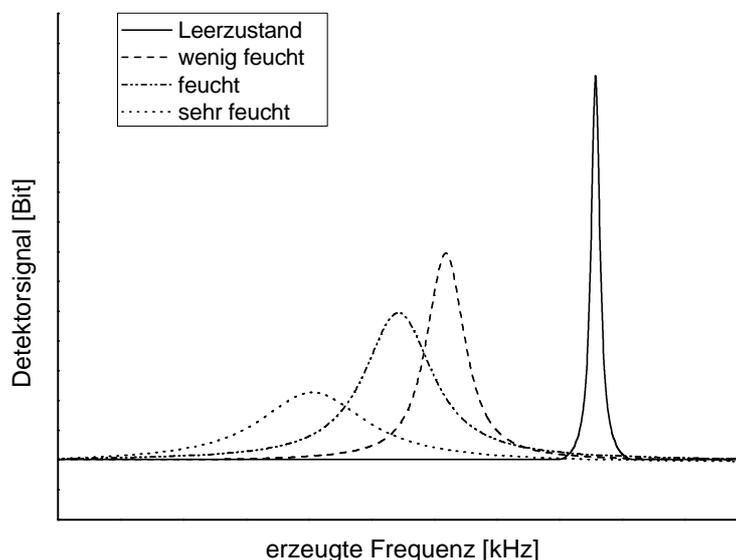


Abb. 2-9: Resonanzsignal in Abhängigkeit von der Probenfeuchte

Je größer der Wassergehalt der eingeführten Probe ist, umso stärker fallen die Dämpfung sowie die Verschiebung des Signals aus (siehe Abb. 2-9). Auf der Grundlage dieser beiden Phänomene wird ein dichteunabhängiges Feuchtemesssignal gewonnen. Dieses wird ausführlich im nachfolgendem Abschnitt 2.2.6 erläutert.

2.2.6. Herleitung des Mikrowellen-Feuchtemesswerts

Werden in einem Diagramm für Proben gleicher Feuchte aber unterschiedlicher Dichte die Linienverbreiterung als Maß für die Dämpfung (Einheit [kHz]) gegen die Resonanzverschiebung (Einheit [kHz]) aufgetragen, so liegen alle Datenpunkte auf einer gemeinsamen Kurve. Diese Kurven haben häufig keinen linearen Verlauf und werden vom System mit Hilfe spezieller mathematischer Algorithmen linearisiert. Für unterschiedliche Feuchtwert ergeben sich danach Ursprungsgeraden mit von einander abweichenden Winkelwerten α (siehe Abb.2-10).

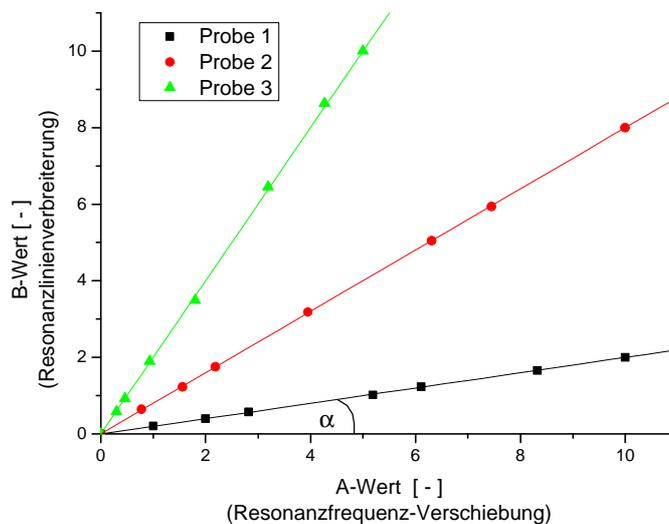


Abb. 2-10: Herleitung des Mikrowellen-Feuchtemesswerts $F(y)$ (Anm.: Die beiden aufgeführten Größen sind aufgrund des Linearisierens dimensionslos)

Der interne Messwert $F(y)$ für eine Probe mit der Feuchte y ist der Winkel α [rad]; er zeichnet sich dadurch aus, dass er für die jeweilige Gerade und damit für den Wassergehalt charakteristisch ist. Gleichzeitig ist er unabhängig von der jeweiligen Schüttdichte.

Im Folgenden werden die linearisierte Änderung der Resonanzfrequenz als **A-Wert** und die linearisierte Resonanzlinienverbreiterung als **B-Wert** bezeichnet. Beide Größen sind dimensionslos. Zu jeder Feuchtemessung werden ein Wert f_F für die Resonanzfrequenz und ein Wert B_F für die Breite der Resonanzkurve erhalten. Vor jeder Feuchtemessung muss ein Nullabgleich durchgeführt werden. Dabei wird das Maximum f_E sowie die Breite des Resonanzpeaks B_E des Resonators im Leerzustand erfasst.

$$F(y) = \arctan\left(\frac{B}{A}\right) \approx \arctan\left(\frac{B_F - B_E}{f_E - f_F}\right) \quad (2-8)$$

2.2.7. Zusammenhang zwischen den Mikrowellenmesswerten (*A-Wert*, *B-Wert*) und der komplexen Dielektrizitätskonstanten

Wie bereits in Kapitel 2.3.2 erwähnt, lässt sich die Dielektrizitätszahl in komplexer Form darstellen, wobei der Realteil ϵ' die Polarisierbarkeit des Stoffes und der Imaginärteil ϵ'' die dielektrischen Verluste beschreibt. Die im vorangehenden Kapitel beschriebenen Größen *A-Wert* (Änderung der Resonanzfrequenz) und *B-Wert* (Resonanzlinienverbreiterung) hängen bei kleinen Störungen des Resonators durch ein Produkt mit den beiden Dielektrizitätsgrößen durch folgenden aus der Störungstheorie abgeleiteten Ausdruck zusammen:

$$\frac{A}{f_0} = (\epsilon' - 1) \cdot \frac{\int_{\text{Probe}} E^2 dV}{\int_{\text{Resonator}} E^2 dV} \quad \frac{B}{f_0} = \epsilon'' \cdot \frac{\int_{\text{Probe}} E^2 dV}{\int_{\text{Resonator}} E^2 dV} \quad (2-10)$$

Der Quotient aus dem *A-Wert* und der Leerresonator-Frequenz f_0 ist in diesem Fall kleiner Störung direkt proportional zu dem Quotienten aus der elektrischen Feldenergie, integriert über den Raumbereich des Probenvolumens und der elektrischen Feldenergie, integriert über den gesamten Resonator. Dasselbe gilt für den Quotienten aus dem *B-Wert* und der Leerresonator-Frequenz f_0 .

Dabei geht der Einfluss der Dichte einer Probe in die Terme $(\epsilon' - 1)$ und ϵ'' mit ein. Durch Zusammenführen beider Gleichungen ergibt sich folgender einfacher Zusammenhang:

$$\frac{B}{A} = \frac{\epsilon''}{\epsilon' - 1} \quad (2-11)$$

Das bedeutet, werden sowohl der *A-Wert* als auch der *B-Wert* – die beide dichteabhängig sind – zur Darstellung der Feuchte herangezogen, wird der Dichteinfluss auf das Messergebnis eliminiert.

2.2.8. Grundlegende Bestandteile des Messsystems

2.2.8.1. Generator

Erzeugt werden die Mikrowellen mit einem Voltage-Controlled-Oszillator (kurz: VCO). Dabei handelt es sich um einen speziellen Oszillator, der in Abhängigkeit von der angelegten Spannung elektromagnetische Wellen mit einer definierten Frequenz generiert.

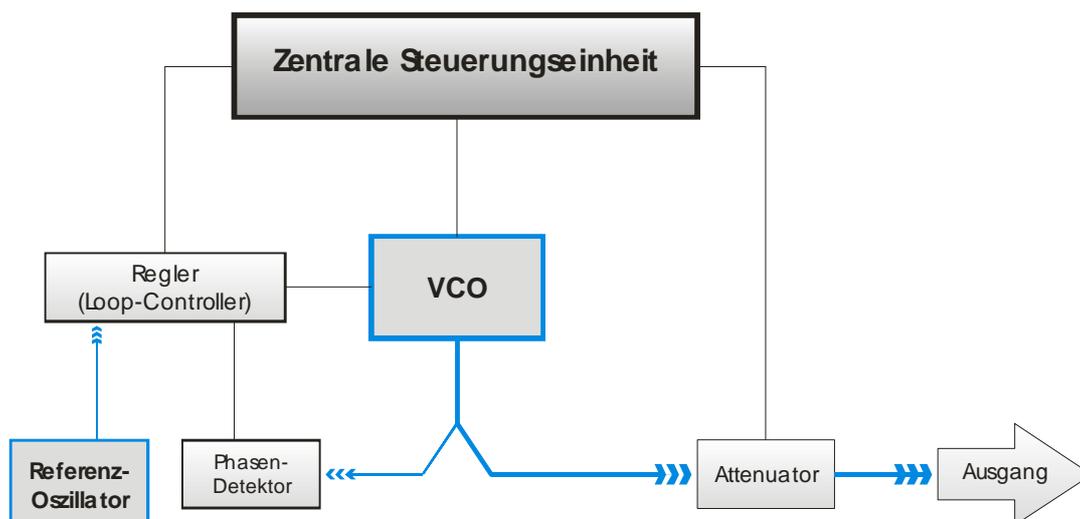


Abb. 2-11: Regelkreis zur Steuerung der Messung

Der Arbeitsbereich liegt zwischen 2 und 3 GHz. Mit Hilfe eines als PLL (engl. „Phase Locked Loop“) bezeichneten Regelkreises, wird die Generierung der Mikrowellen auf der Basis eines Abgleichs mit einem sehr genau arbeitenden Referenzoszillator gesteuert. Dabei vergleicht der Loop-Controller das vom Phasendetektor gemessene Signal mit dem Referenzsignal und regelt im Bedarfsfall den VCO nach.

Bevor die Mikrowellen zum Sensor geleitet werden können, wird die Leistung der ausgehenden Welle mit Hilfe eines Dämpfungsgliedes (engl. „Attenuator“) auf einen bestimmten Ausgangswert normiert. Diese Normierung ist außerordentlich wichtig, um den Resonanzbedingten Leistungsabfall mit dem Detektor präzise erfassen zu können.

Die Ausgangsleistung liegt zwischen 10 μW und 10 mW, diese Leistung reicht aus, um dielektrische Effekte auszulösen, ohne dabei Wärme entstehen zu lassen.

Obwohl die zu untersuchende Probe einem ganzen Spektrum von Mikrowellen ausgesetzt wird, werden nicht alle Frequenzen gleichzeitig erzeugt, sondern in kleinen Frequenzschritten von einigen wenigen kHz nacheinander durchlaufen. Trotzdem dauert eine vollständige Vermessung der Resonanzkurve nur ca. 2 ms zuzüglich 100 ms für die Berechnung der Feuchte- und Dichtewerte. Um die Messgenauigkeit zu erhöhen, wird eine Probe im Messkopf über eine Sekunde lang mehrfach vermessen sowie der Mittelwert aus diesen Einzelmessungen gebildet und abgespeichert.

2.2.8.2. Sensor

Der als Sensor bezeichnete Messkopf besteht aus einem zylindrischen Resonatorraum, in dessen Mitte sich der Probenraum befindet. Je nach Modell kann der Probenraum auch exzentrisch angeordnet sein. Der Resonatorraum sowie die Anschlüsse sind so beschaffen, dass keine Mikrowellen nach außen abgestrahlt werden können.

Bei dem verwendeten Sensor E177/26 EXZ handelt es sich um ein besonderes Modell, da die Probe exzentrisch zur Resonanzkammer positioniert wird. Das ermöglicht dem Benutzer sowohl Substanzen mit einer geringen als auch mit einer großen dielektrischen Dämpfung zu vermessen.

Die zu vermessende Substanz wird zunächst in ein röhrenförmiges Probengefäß aus Kunststoff gefüllt und dieses dann in die Öffnung des Sensors hinein gelegt.

Der Generator erzeugt wie in Kapitel 2.2.8.1 erläutert ein kontinuierliches Mikrowellenspektrum zwischen 2000 MHz und 3000 MHz. Die so erzeugten Mikrowellen werden an einer bestimmten Stelle des Resonators eingekoppelt, an einer anderen Stelle wieder abgegriffen und zum Detektor geleitet. In Abhängigkeit von den geometrischen Abmessungen des Resonators bilden sich bei bestimmten Frequenzen stehende Wellen aus (Resonanz), bei allen anderen Frequenzen löschen sich die Wellen gegenseitig aus. Ein größeres Detektorsignal kann folglich nur in der Umgebung einer Resonanzfrequenz erhalten werden.

Wird eine Probe in den Resonator gefüllt, so interagieren die eingestrahlten Mikrowellen mit den freien und schwach gebundenen Wassermolekülen der betreffenden Substanz. Die Ausbreitungsgeschwindigkeit und Absorption der Wellen im Resonatorraum wird verändert und beeinflusst damit die Resonanzfrequenz und die –linienbreite.

Daher ist im Vergleich zu einer Probe mit einer geringeren Feuchte (oder auch zum Leerzustand) eine Verschiebung des Resonanzpeaks zu kleineren Frequenzen sowie eine Abflachung des Signals zu beobachten, die mit einer Linienverbreiterung einhergeht (siehe dazu Abb. 2-9 in Kapitel 2.2.5).

2.2.8.3. Detektor

Beim eingesetzten Detektor handelt es sich um eine Mikrowellendiode. Praktisch wird der in diesem Halbleiterelement durch die Mikrowellenstrahlung induzierte und von deren Intensität abhängige Strom gemessen und nach einer Wandlung mittels eines Analog-Digital-Konverters in Form eines digitalen Wertes ausgegeben. Angegeben wird die gemessene MW-Leistung im Bereich 0 bis 4095 Bit.

Die für die Feuchtemessung relevante Eigenschaft des Systems besteht also darin, dass das Resonanzsignal mit zunehmender Feuchte verschoben und gleichzeitig auch gedämpft wird (siehe Abschnitt 2.2.5). Als logische Konsequenz ergibt sich daher, dass nur in einem von der jeweiligen Substanz abhängigen Feuchtebereich gemessen werden kann. Überschreitet die Probenfeuchte ein bestimmtes Limit ist die Dämpfung des Signals so stark, dass der Resonanzpeak im Bereich des Detektorrauschsignals liegt und deshalb nicht mehr ausreichend präzise ausgewertet werden kann.

Der Detektor ist nicht in der Lage neben der Leistung des Signals auch dessen Frequenz zu bestimmen. Die Frequenz wird am Generator digital eingestellt und die gemessene Leistung so einer bestimmten Frequenz zugeordnet.

2.2.8.4. Spezialkabel

Koaxialkabel, die auf das Messsystem abgestimmt sind, leiten die Mikrowellen vom Generator zum Messkopf und von dort wieder zurück zum Detektor. Dabei handelt es sich um spezielle Kabel, die im Kern einen Kupferdraht enthalten, der von einer Kunststoffschicht umgeben ist. Das Ganze ist durch ein Metallgeflecht ummantelt. Mit Hilfe des Kupferdrahtes werden die Mikrowellen geleitet und können in der Kunststoffschicht schwingen, nach außen hin können aufgrund der Abschirmung mit dem Metallgeflecht keine Mikrowellen abgestrahlt werden.

Der Transport von Mikrowellen mit Hilfe von Koaxialkabeln geschieht nahezu verlustfrei. Bei der Konzipierung von solchen Leitungssystemen ist es wichtig, dass auch im Bereich der Übergänge bzw. Verschraubungen keine Mikrowellen abgestrahlt werden können. Gleichzeitig werden störende Einflüsse von außen ähnlich einem Faradayschem Käfig abgeschirmt.

2.2.8.5. Temperatursensor

Der zum Lieferumfang gehörende Temperatursensor „PT100“ ist ein ca.10 cm langer Platindraht, dessen elektrischer Widerstand von der Temperatur abhängig ist. Typischerweise wird dieser Temperaturfühler in das zu untersuchende Gut hineingeführt. Daraus lässt sich ableiten, dass je feiner der Kontakt zwischen Substanz und Sensor ist, umso aussagekräftiger ist das gemessene Ergebnis. Da der Draht einige Millimeter dick ist, braucht es einige Sekunden, bis die Temperatur der Probe mit der Temperatur des Sensors übereinstimmt. Aus diesem Grund ist diese Methode nicht für die Vermessung von sich sehr schnell ändernden Temperaturen geeignet. Bei der Messung der Temperatur mit dem PT100 handelt es sich um eine robuste und günstige Methode, deren Genauigkeit bei $0,1^{\circ}\text{C}$ liegt.

2.2.9. Signalauswertung

Für die Feuchtemessung lassen sich grundsätzlich drei Messgrößen heranziehen: Die Resonanzfrequenz f_0 , die Halbwertsbreite der Resonanzlinie b_0 und die Resonanzamplitude A_0 . Um von der Probendichte unabhängig messen zu können, werden sowohl die Resonanzfrequenz als auch die Halbwertsbreite verwendet (die Resonanzamplitude wird aus praktischen Gründen nicht ausgewertet).

Es gibt verschiedene Möglichkeiten, wie das Signal ausgewertet wird, um diese beiden Größen zu bestimmen: Das skalare Messverfahren, das vektorielle Messverfahren und die Auswertung im Zeitbereich (Zeitbereichsreflektometrie). Von den drei genannten Verfahren kommt in dem verwendeten Gerät das skalare Verfahren zum Einsatz. Daher wird dieses im Folgenden erläutert:

Obwohl das Gerät pro Einzelmessung nur einen Messwert ausgibt, wird die Probe tatsächlich mehrfach vermessen. Zunächst wird in einem Schnelldurchlauf festgestellt, in welchem Frequenzbereich sich der Resonanzpeak befindet.

Nach dieser Grobmessung wird anschließend in mehreren Feinmessungen das Maximum und die Form der Kurve bestimmt. Dabei ist die Abtastrate deutlich höher als bei der anfänglichen Grobmessung. Dennoch bestehen die zu diesem Zeitpunkt gewonnenen Informationen über den Kurvenverlauf nur aus einigen separaten Messpunkten.

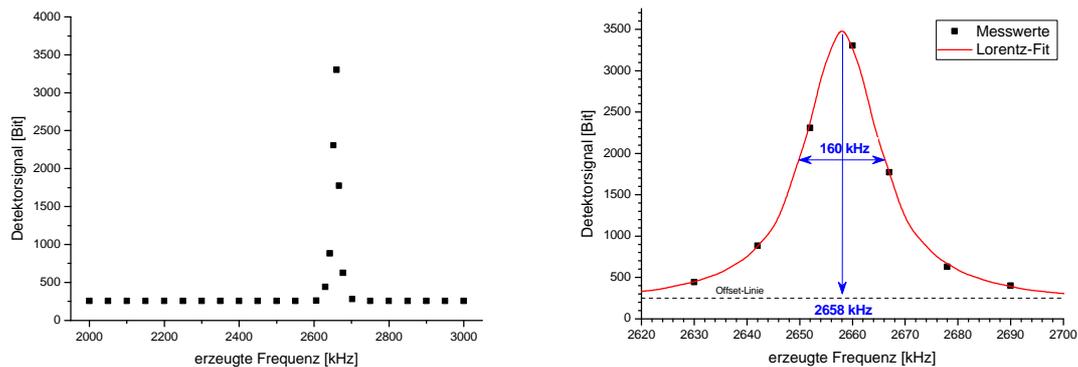


Abb. 2-12: Signalauswertung

Um das Maximum und in einem weiteren Rechenschritt die Halbwertsbreite mit einer hohen Genauigkeit bestimmen zu können, muss vorher noch eine Regressionskurve durch die Messpunkte gelegt werden. Dies geschieht typischerweise mit dem Lorentzfit, der die Resonanzpeaks im Allgemeinen sehr gut abbilden kann.

Lorentzfunktion:
$$f(x) = y_0 + \frac{2 \cdot A}{p} \cdot \frac{w}{4(x - x_c)^2 + w^2} \quad (2-12)$$

2.3. Grundzüge der Validierung

2.3.1. Allgemeines

Jeder durch Experimente erzeugte Messwert ist mit Unsicherheiten behaftet, die der gewählten Methode natürliche Grenzen setzen. Ziel einer Validierung ist es daher, das Verfahren auf dessen Leistungsgrenzen hin zu untersuchen und diese zu charakterisieren. Durch eine Validierung wird belegt, dass ein Verfahren unter Berücksichtigung der Unsicherheiten für die Erfüllung einer bestimmten Aufgabe geeignet ist.

Es gibt viele Richtlinien und Normen, die sich mit diesem Thema auseinandersetzen. Zu den wichtigsten zählen die von der ICH („International Conference on Harmonization“) erarbeiteten Richtlinien, welche aus den beiden Teilen „Validation of Analytical Procedures – Definitions and Terminology“ und „Validation of Analytical Procedures - Methodology“ besteht. Gemäß dieser Leitlinien hat ein solches Verfahren die folgenden Kriterien zu umfassen: Richtigkeit, Präzision, Spezifität, Nachweisgrenze, Bestimmungsgrenze, Linearität, Bereich und Robustheit. Ziel dieser Richtlinien ist es, die aufgeführten Begriffe klar zu definieren und damit weltweit zu vereinheitlichen.

2.3.2. Präzision

Die Präzision beschreibt die zufällige Streuung von Werten um einen Mittelwert, sagt aber nichts über die Richtigkeit aus. Man unterteilt sie in Wiederhol-, Labor- und Vergleichspräzision und wird als Standardabweichung s , Varianz oder als Variationskoeffizient F einer Datenreihe ausgedrückt.

$$\Phi = \frac{1}{s} \quad s = \text{Standardabweichung} \quad (2-13)$$

Zu diesem Zweck werden Mehrfachstichproben an der gleichen homogenen Probe unter definierten Bedingungen untersucht.

Die **Wiederholpräzision** (engl. „repeatability“) drückt die unter gleichen Bedingungen über einen kurzen Zeitraum innerhalb einer Messreihe bestimmte Präzision aus. Üblicherweise werden an verschiedenen Konzentrationspunkten 6-10 Wiederholungsmessungen durchgeführt.

Im Vergleich dazu wird die als **Laborpräzision** bezeichnete interne Vergleichspräzision (engl. „intermediate precision“) über einen deutlich längeren Zeitraum bestimmt und berücksichtigt auch den Einfluss durch mögliche Veränderungen (Tage, Analytiker, Umgebungsbedingungen, Geräte etc.).

Während die bisher aufgeführten Untersuchungen im gleichen Labor durchzuführen sind, geht es bei der (externen) **Vergleichspräzision** (engl. „reproducibility“) darum, mehrere unterschiedliche Laboratorien mit einander zu vergleichen (Ringversuche). Dies ist besonders relevant für die Etablierung von Standardverfahren (z.B. Arzneibücher).

2.3.3. Richtigkeit

Die Richtigkeit (englisch „accuracy of the mean“) ist die systematische Abweichung (englisch „bias = lack of trueness“) eines ermittelten Werts von einem als richtig angesehenen Wert. Gelegentlich wird in der englischsprachigen Literatur auch der Begriff „trueness“ verwendet.

Angegeben werden kann diese Größe entweder als Differenz zwischen dem mittleren Messwert und dem als wahr angenommenen Vergleichswert (unter Angabe des Konfidenzintervalls) oder als prozentuale Wiederfindungsrate.

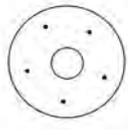
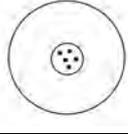
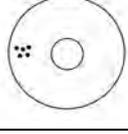
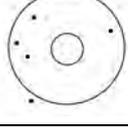
Über einen großen Feuchtebereich angewendet birgt das letztere Verfahren die Gefahr, dass gleiche absolute Abweichungen bei niedrigen Feuchten zu geringeren prozentuellen Übereinstimmungen führen als bei großen Feuchten. Dies soll an folgendem Rechenbeispiel dargelegt werden: Weicht der Istwert um 0,05% absolut vom Sollwert nach unten ab, so ergibt sich bei einer theoretischen Feuchte von 4,00% eine prozentuelle Übereinstimmung von 98,75% und bei einer angenommenen Probenfeuchte von 20,00% eine Übereinstimmung von 99,75%. Trotz gleicher absoluter Abweichung wird die gleiche Situation bei niedriger Feuchte schlechter dargestellt als bei hoher Feuchte. Dieses Verfahren sollte daher nur dann angewendet werden, wenn die zu untersuchenden Proben eine vergleichbare Feuchte aufweisen.

Daher soll in folgendem jeweils nur die absolute Abweichung zwischen dem mit der Trocknungswaage bestimmten Trocknungsverlust von der mit dem Mikrowellen-Feuchtemessgerät MW3300 bestimmten Probenfeuchte unter Angabe des 95% Konfidenzintervalls in Betracht gezogen werden.

2.3.4. Genauigkeit

Der Begriff der „Genauigkeit“ (englisch „accuracy“) ist in den Leitlinien der ICH nicht näher definiert, wird aber allgemein als Kombination aus Richtigkeit (englisch accuracy of the mean“) und Präzision (englisch „precision“) aufgefasst. Einen Überblick über die möglichen Kombinationen dieser beiden Merkmale liefert das „Zielscheibenmodell“ (siehe Tabelle 2-3)

Im ersten Fall streuen die Werte zufällig um einen bestimmten Wert. Der Mittelwert ist annähernd deckungsgleich mit dem Zielwert, daher ist die Richtigkeit gegeben. Da aber die Streuung sehr groß ist, kann in diesem konkreten Fall das zugrunde liegende Verfahren nicht als präzise angesehen werden. Im Idealfall (Nummer 2) ist der Mittelwert nahezu identisch mit dem Zielwert und die Streuung fällt gering aus – das Verfahren kann deshalb sowohl als richtig als auch als präzise angesehen werden. In Fall 3 liegen alle Werte dicht beieinander, aber der Zielwert wird grundsätzlich verfehlt; hierbei handelt es sich um ein präzises Verfahren, das aufgrund eines systematischen Fehlers nicht zu richtigen Ergebnissen führt.

Fall	Richtigkeit	Präzision	Model
1	+	-	
2	+	+	
3	-	+	
4	-	-	

Tab. 2-3: Zielscheibenmodell zur Darstellung von Genauigkeit

Im letzten Fall (Nummer 4) wird der Zielwert verfehlt, darüber hinaus ist keine Systematik der Abweichung der einzelnen Werte zu erkennen; in einem solchen Fall lässt sich weder ein richtiges noch ein präzises Ergebnis erzielen.

2.3.5. Linearität

Unter der Linearität (englisch „linearity“) versteht man die Fähigkeit innerhalb eines definierten Bereichs Prüfergebnisse zu erhalten, welche direkt proportional zur Konzentration eines Analyten in der Probe sind, dabei muss die zugrunde liegende Kalibrierfunktion nicht zwangsläufig linear sein. Gemeint ist vielmehr, dass das mathematische Regressionsmodell grundsätzlich über den gesamten vorgegeben Bereich gilt. Dargestellt wird dieser Zusammenhang häufig mit Hilfe eines Residuenplots.

2.3.6. Anwendungsbereich

Der Anwendungsbereich (englisch „range“), der auch Bestimmungsbereich genannt wird, beschreibt das Intervall zwischen der oberen und der unteren Konzentration eines Analyten in einer Probe, für die nachgewiesen wurde, dass das Analyseverfahren ausreichende Richtigkeit, Präzision und Linearität gewährleistet.

2.3.7. Spezifität

Die **Spezifität** (englisch „specificity“) ist die Fähigkeit einer Methode, eine Substanz oder eine Substanzklasse ohne Verfälschung durch andere in der Probe vorhandene Komponenten zu erfassen, und sie somit eindeutig zu identifizieren. In diesem Zusammenhang wird oft auch die **Selektivität** (englisch „selectivity“) aufgeführt, welche die Fähigkeit einer Methode darstellt, mehrere unterschiedliche Substanzen nebeneinander zu erfassen, ohne dass die in der Probe enthaltenen Komponenten das Ergebnis verfälschen.

2.3.8. Nachweisgrenze

Die Nachweisgrenze (englisch „detection limit“) ist die niedrigste Menge des Analyten in einer Probe, die mit dem gewählten Analyseverfahren qualitativ nachgewiesen werden kann. In der Regel ist es nicht möglich einen quantitativen Wert anzugeben. Diese Größe ist sehr stark vom Messgerät abhängig und nicht unbedingt spezifisch für eine bestimmte Substanz. Sehr häufig limitiert das Rauschen des Messsignals dessen Empfindlichkeit und stellt somit eine gegebene Grenze dar. Je kleiner das Signal-Rauschverhältnis desto größer ist die Empfindlichkeit im Bereich der Nachweisgrenze.

2.3.9. Bestimmungsgrenze

Die Bestimmungsgrenze (englisch „quantification limit“) bezeichnet die niedrigste Menge eines Analyten in einer Probe, welche mit ausreichender Präzision und Richtigkeit quantitativ erfasst werden kann. Nachweis- und Bestimmungsgrenze liegen häufig nah bei einander. Genauso wie bei der Nachweisgrenze ist auch bei der Bestimmungsgrenze das Signal-Rausch-Verhältnis von Bedeutung. Zur Charakterisierung der Bestimmungsgrenze lässt sich auch das Verhalten der Kalibrierkurve heranziehen.

2.3.10. Robustheit

Die Robustheit (englisch „robustness“) ist ein Maß für die Fähigkeit eines gewählten Analysenverfahrens gegen geringfügige, jedoch zulässige Änderungen der Methodenparameter unempfindlich zu sein und gibt einen Hinweis darauf, inwiefern die Zuverlässigkeit des Verfahrens unter regulären Laborbedingungen gegeben ist. Zu den wichtigsten Methodenparametern zählen die Stabilität der Probe und Referenzprobe während der Herstellung bzw. Aufbereitung sowie der zeitliche Abstand zwischen Herstellung und Messung bzw. zwischen Probenziehung und Messung.

3. Materialien und Methoden

3.1. verwendete Materialien

3.1.1. Übersicht der verwendeten Substanzen

chemische Bezeichnung	Produkt-Bezeichnung	Hersteller
Calciumdiphosphat, wasserfrei	Anhydrous Emcompress	JRS Pharma
α -Laktose Monohydrat, kristallin	Granulac 70	Meggle
α -Laktose Monohydrat, granuliert	Tablettose 70	Meggle
Maisstärke, nativ	C*Pharmagel 03406 – maize starch	Cerestar (Cargill)
Maisstärke, vorverkleistert	Starch 1500	Colorcon
Natriumcarboxymethylstärke	Explotab	Mendell
Maltodextrin	Glucidex	Roquette
Mannitol	Pearlitol 400 DC	Roquette
Sorbitol	Neosorb P60 W	Roquette
Zellulose, nativ (gepulvert)	Elcema G 250	JRS Pharma
Zellulose, mikrokristallin	Avicel PH 102	JRS Pharma
	Vivapur 101, 102, 105, 12, 200, 301, 302	FMC Biopolymer

Tab. 3-1: Übersicht der verwendeten Substanzen

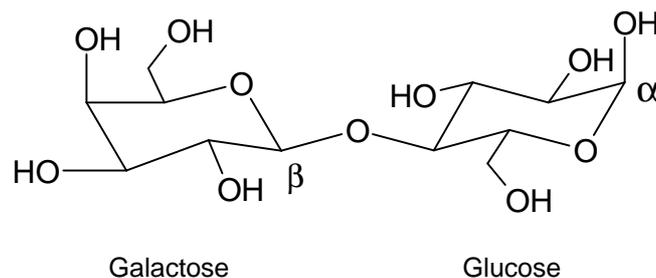
Die folgenden Daten wurden den Quellen [2-6,30-33] entnommen

3.1.2. α -Laktose-Monohydrat

Chemische Bezeichnung: 4-O- β -D-galactopyranosyl- α -D-glucopyranose

Summenformel: $C_{12}H_{22}O_{11} \cdot H_2O$

Strukturformel:



Molekulargewicht: 360,31 g/mol

Eigenschaften:

Die Substanz wird aus Kuhmilch gewonnen und besteht aus weißen bis gelblich-weißen Kristallen, ist geruchlos und weist einen leicht süßlichen Geschmack auf. Erhältlich sind sehr unterschiedliche Qualitäten, welche sich in der Korngröße, den Fließeigenschaften, der Kompressibilität, der Kristallinität, dem Habitus (kristallin, agglomeriert oder kugelförmig) und der enthaltenen Wassermenge unterscheiden. Die Löslichkeit ist in heißem Wasser gut.

Pharmazeut. Verwendung:

Laktose ist einer der wichtigsten Füll- und Bindemittel für die Tablettierung sowie die Kapselherstellung.

Während in Europa im Wesentlichen die aus der Mutterlauge gewonnene α -Form verwendet wird, wird in den USA stärker die durch Walzentrocknung hergestellte β -Form eingesetzt. Diese ist wasserfrei und führt bei vergleichbaren Tablettenformulierungen zu höheren Tablettenhärten.

Durch Sprühtrocknung gewonnene Qualitäten werden zur Direkttablettierung eingesetzt und führen aufgrund der enthaltenen amorphen Strukturen zu guten Tablettenhärten. Auch die durch Granulation erzeugten Laktosequalitäten sind für die Direkttablettierung geeignet.

Darüber hinaus findet Laktose Verwendung als Gerüstsubstanz bei der Sprüh- und der Gefriertrocknung, sowie als Füllstoff für die Kapselherstellung.

Von einigen Herstellern werden fixe Mischungen mit Stärke oder Zelluloseprodukten angeboten.

Verwendete Substanzen:

Die beiden verwendeten Substanzen **Granulac 70** ($\varnothing = 100 \mu\text{m}$) und **Tablettose 70** ($\varnothing = 180 \mu\text{m}$) werden unterschiedlich eingesetzt. Das kristalline **Granulac 70** wird typischerweise für die Herstellung von Granulaten durch Feuchtgranulation verwendet, während die bereits granuliert vorliegende **Tablettose 70** direkt zu Tabletten verpresst werden kann.

3.1.3. Zellulose-Produkte

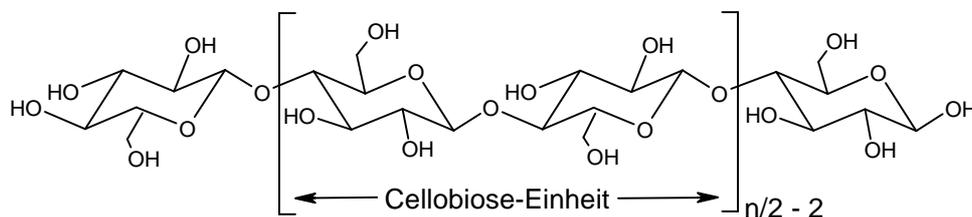
Chemische Bezeichnung: ---

Summenformel: $(C_6H_{10}O_5)_n$

Gepulverte Zellulose $n \sim 500$

Mikrokristalline Zellulose $n \sim 220$

Strukturformel:



Molekulargewicht:

gepulverte Zellulose $M_r: \sim 243.000 \text{ g/mol}$

Mikrokristalline Zellulose $M_r: \sim 36.000 \text{ g/mol}$

Eigenschaften:

Sowohl die gepulverte als auch die mikrokristalline Form der Zellulose ist pulverförmig, chemisch inert, geruch-, geschmacklos und kann vom Menschen nicht verdaut werden. Zellulosen sind in Wasser unlöslich. Obwohl beide Formen chemisch betrachtet als identisch bezeichnet werden können, unterscheiden sie sich in ihrer Kristallinität. Die spezielle Gewinnung der mikrokristallinen Zellulose (Kurzform MCC) aus Zellstoff durch Behandlung mit Mineralsäuren führt dazu, dass die Kristallinität bis auf 60-80% gesteigert wird. Von beiden Zellulose-Formen werden verschiedene Qualitäten angeboten, die sich in ihrer Korngröße und damit der Fließfähigkeit unterscheiden. Von der mikrokristallinen Zellulose gibt es darüber hinaus auch Sorten, die sich in der Partikeldichte und der Ausgangsfeuchte unterscheiden. Gepulverte Zellulosen fließen in der Regel aufgrund der niedrigen Schüttdichte schlechter als mikrokristalline Typen.

MCC enthält kein Kristallwasser, allerdings weisen die Wasserbindungen unterschiedliche Energieniveaus auf [36].

Pharmazeutische Verwendung:

Beide Zellulose-Formen werden als Trockenbindemittel eingesetzt, wobei die mikrokristalline Form eine deutlich bessere Plastizität aufweist. MCC ist aufgrund seiner hervorragenden plastischen Verformbarkeit das am meisten verwendete Trockenbindemittel für die Tablettenherstellung. Darüber hinaus fungieren beide Sorten auch als Füllmittel. Diese Funktion ist jedoch von untergeordneter Bedeutung.

Aufgrund der hervorragenden plastischen Eigenschaften wird MCC auch als Trägerstoff für die Feuchtextrusion verwendet. Allerdings zeichnen sich solche Extrudate durch eine lange Freisetzungzeit aus. Daher werden in Zukunft verstärkt Carragenane für diese Anwendung zum Einsatz kommen.

Verwendete Substanzen:

Elcema G250 ist eine granuliert Form der nativen Zellulose und zeichnet sich durch verbesserte Fließeigenschaften – im Vergleich zu anderen gepulverten Zellulosen – aus.

Avicel, Microcel sowie **Vivapur** sind Handelsnamen von mikrokristalliner Zellulose verschiedener Hersteller. Die nachgestellte Zahl gibt Auskunft über die durchschnittliche Partikelgröße. Zum Teil gibt sie auch einen Hinweis auf die Partikeldichte und Feuchte der Rohware. Details über die verwendeten Substanzen können der Tabelle 3-2 entnommen werden.

Typ	Eigenschaften
101	Ø = 50 µm
102	Ø = 100 µm
105	Ø = 20 µm
12	Ø = 150 µm
200	Ø = 180 µm
301	Ø = 50 µm, erhöhte Partikeldichte
302	Ø = 100 µm, erhöhte Partikeldichte

**Tab. 3-2: Übersicht der verwendeten MCC-Typen;
alle verwendeten Substanzen besitzen eine Feuchte von ca. 4%**

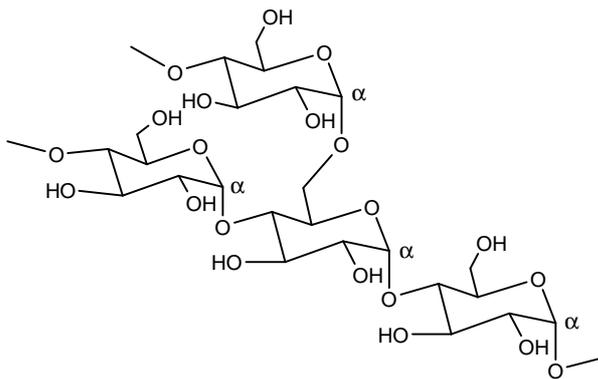
3.1.4. Stärke-Produkte

3.1.4.1. native Maisstärke

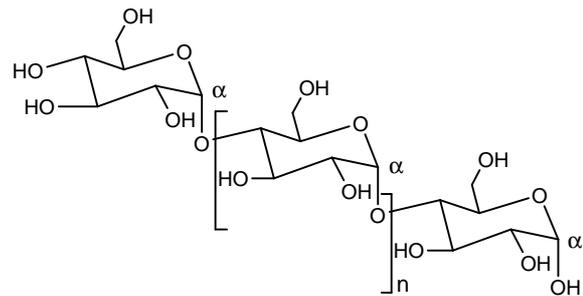
Chemische Bezeichnung: Stärke

Summenformel: $(C_6H_{10}O_5)_n$ $n = 300 - 1000$

Strukturformel:



Amylopektin



Amylose

Molekulargewicht: Amylopektin M_r : 100.000 – 1.000.000

Amylose M_r : 50.000 – 200.000

Eigenschaften:

Weißes, feines, geruch- und geschmackloses Pulver; süßer, angenehmer Geschmack und Empfinden im Mund; nicht hygroskopisch

Pharmazeut. Verwendung:

Wird verwendet als Füll- und Sprengmittel. Der Einsatz als Bindemittel in Form von Stärkekleister ist wegen des umständlichen und schlecht reproduzierbaren Herstellungsverfahrens mittlerweile obsolet. Dies trifft auch auf die Verwendung als Pudergrundlage zu. Wegen möglichen mikrobiellen Befalls kommen heutzutage sterilisierbare modifizierte Stärken zum Einsatz. Weltweit hat sich Maisstärke als Standard gegenüber vergleichbaren Stärken (hergestellt aus Kartoffeln, Reis etc) durchgesetzt.

Verwendete Substanz:

C*Pharmagel 03406 ist eine gesiebte Maisstärke zur Anwendung als Füll- und Sprengmittel. Der Produktname deutet an, dass auch die gezielte Herstellung von Gelzubereitungen möglich ist.

3.1.4.2. Vorverkleisterte Maisstärke

<u>Chemische Bezeichnung:</u>	Stärke
<u>Summenformel:</u>	$(C_6H_{10}O_5)_n$ $n = 300 - 1000$
<u>Strukturformel:</u>	siehe oben
<u>Molekulargewicht:</u>	siehe oben

Eigenschaften:

Weißes, sehr feines, rieselfähiges Pulver

Pharmazeut. Verwendung:

Physikalische Modifizierung ermöglicht den Einsatz als direkt verpressbare Stärke. Dabei werden die Stärkekörner beispielsweise durch Kompaktierung aufgebrochen. Die so erhaltene Stärke lässt sich wesentlich besser plastisch verformen als native Stärke und wird deshalb häufig für die Direkttablettierung verwendet. Die Quellbarkeit hängt direkt mit dem Ausmaß der mechanischen Behandlung zusammen: Je stärker die mechanische Zerstörung des Stärkekorns, desto geringer ist die Zerfallsfördernde Wirkung des Hilfsstoffs.

Auch die Verwendung für die Feuchtgranulierung ist möglich, da vorverkleisterte Stärke im Vergleich zur nativen Stärke bereits ohne Wärmeeinwirkung über Bindemittleigenschaften verfügt.

3.1.4.3. Carboxymethylierte Kartoffelstärke

<u>Chemische Bezeichnung:</u>	Stärke
<u>Summenformel:</u>	$(C_6H_{10}O_5)_n$ $n = 300 - 1000$
<u>Strukturformel:</u>	siehe oben
<u>Molekulargewicht:</u>	500.000 bis 1.000.000 g/mol

Eigenschaften:

weißes, fließfähiges, hygroskopisches, in Wasser unlösliches Pulver; ca. 25% der Glucose-Einheiten sind carboxymethyliert; quillt in Wasser, bildet aber im Gegensatz zur gewöhnlichen Stärke kein Gel; zu hohe Anteile in der Rezeptur können die zerfallsfördernde Wirkung verringern

Pharmazeut. Verwendung: Super-Sprengmittel

3.1.5. Maltodextrin

<u>Chemische Bezeichnung:</u>	s.o.
<u>Summenformel:</u>	$(C_6H_{10}O_5)_n \cdot H_2O$
<u>Strukturformel:</u>	Angabe nicht sinnvoll
<u>Molekulargewicht:</u>	900 – 9.000 g/mol

Eigenschaften:

Maltodextrin ist ein weißes, feinkristallines oder granuläres Pulver, das nicht süß schmeckt. Es handelt sich um enzymatisch nicht vollständig abgebaute Stärke und stellt eine Polymer-Mischung aus D-Glucose Einheiten dar. Diese sind im Wesentlichen α -1-4 verknüpft sind, aber es gibt auch Seitenarme, die α -1-6 verknüpft sind. Maltodextrin enthält darüber hinaus Glucose sowie Maltose.

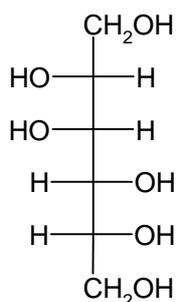
Pharmazeut. Verwendung:

Einsatzgebiete: Füllstoff und Bindemittel in der Tabletten-Technologie bei Feuchtgranulierung sowie Direkttablettierung. Kann auch zur Verbesserung/Unterstützung der Filmbildung (Aqueous-Coating) eingesetzt werden; erhöht die Viskosität von flüssigen Zubereitungen und bremst das Kristallwachstum in Suspensionen [31].

3.1.6. Zuckeralkohole

3.1.6.1. Mannit

<u>Chemische Bezeichnung:</u>	D-Mannitol
<u>Summenformel:</u>	$C_6H_{14}O_6$
<u>Strukturformel:</u>	



<u>Molekulargewicht:</u>	182,17 g/mol
--------------------------	--------------

Eigenschaften:

Weißes, feines, geruchloses Pulver; süßer, angenehmer Geschmack und Empfinden im Mund; nicht hygroskopisch

Pharmazeut. Verwendung:

Mannitol wird verwendet als Süßungsmittel, Füll- und Bindemittel, zur Herstellung von Lutsch- und Kautabletten, als Füllstoff der Wahl für Kapselherstellung sowie als Gerüstsubstanz in der Gefriertrocknung.

Verwendete Substanz:

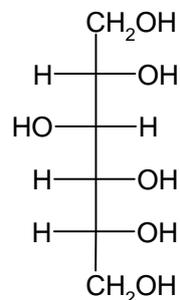
Pearlitol 400 DC ist eine sprühgetrocknete Qualität für die Direkttablettierung.

3.1.6.2. Sorbit

Chemische Bezeichnung: D-Sorbitol, D-Glucitol

Summenformel: $C_6H_{14}O_6$

Strukturformel:



Molekulargewicht: 182,17 g/mol

Eigenschaften:

Es handelt sich um ein weißes, fein-kristallines, geruchloses Pulver mit einem süßen, angenehmer Geschmack. Im Vergleich zu Mannitol ist Sorbitol hygroskopisch (!). Bei hohen Pressdrücken während der Tablettenherstellung entstehen durch Sinterprozesse besonders harte, gleichzeitig auch sprödebrüchige Tabletten.

Pharmazeut. Verwendung:

Sorbitol wird verwendet als Füll- und Bindemittel in Tabletten und ist sowohl zur Direkttablettierung als auch zur Feuchtgranulierung geeignet. Aufgrund seines

Geschmacks findet es Anwendung als Süßungsmittel für Diabetiker. Außerdem kann Sorbitol verwendet werden zur Herstellung von Lutschtabletten, als Weichmacher in Weichgelatinekapselform sowie als Kristallisationsverzögerer in Sirupen.

3.1.7. Dicalciumphosphat (wasserfrei)

Chemische Bezeichnung: s.o.

Summenformel: CaHPO_4

Strukturformel: anorganisches Salz

Molekulargewicht: 136,09 g/mol

Eigenschaften:

Es handelt sich um ein weißes, feinkristallines Pulver, das in Wasser nahezu unlöslich ist. Im Magensaft ist die Löslichkeit dagegen gut. Dicalciumphosphat ist eine metastabile Substanz. Das bedeutet, mit zunehmender Lagerungszeit können Veränderungen bezüglich der Tabletteneigenschaften und der Arzneistoff-Freisetzung auftreten. Eine charakteristische Eigenschaft ist die sehr geringe plastische Verformbarkeit. Im Rahmen der Herstellung von Tabletten werden die Partikel durch Sprödebruch verformt, was dazu führt, dass eine gewisse Unempfindlichkeit der Rezeptur gegenüber Mg-Stearat vorhanden ist. Da Dicalciumphosphat ausgeprägte abrasive Eigenschaften hat, kann nicht auf Schmiermittel verzichtet werden.

Angeboten werden gemahlene und ungemahlene Qualitäten. Diese zeichnen sich durch einen niedrigen Preis, gute Fließigenschaften und hohe Kompaktierbarkeit aus.

Pharmazeutische Verwendung:

Füll und Bindemittel; in der Regel für Direkttablettierung; Mineraltabletten (Vitaminpräparate); Anwendung in den USA häufiger als in Europa

3.2. Methoden und Geräte

3.2.1. Durchführung einer Messung mit dem Mikrowellen-Feuchtemessgerät



Abb. 3-1: Das Mikrowellen-Feuchtemesssystem MW3300 (TEWS Elektronik)

Alle Versuche der vorliegenden Arbeit wurden mit dem Feuchtemesssystem *MW3300* der Firma *TEWS Elektronik* durchgeführt. Das System setzt sich zusammen aus einem Steuergerät und dem Messkopf *E177/26 EXZ*, der auch als Sensor bezeichnet wird.

Das Funktionsprinzip ist ausführlich in Abschnitt 2.2 dargestellt.

Zur Vermessung einer Probe wird diese in ein spezielles **Probengefäß** gefüllt und anschließend in die vorgesehene Öffnung des Messkopfes eingeführt. Bei diesem Probengefäß handelt es sich um ein ca. 20 cm langes Rohr aus durchsichtigem, farblosem Kunststoff, das von beiden Seiten mit dafür vorgesehenen Kunststoffkappen verschließbar ist. Das Gefäß kann ein Probenvolumen von bis zu 25 ml aufnehmen.

Die Aufzeichnung der Messwerte erfolgt entweder im Messmodus oder im so genannten Kalibriermodus.

Dem im **Kalibriermodus** abgespeicherten, internen Messwert wird in einem nächsten Arbeitsschritt ein Vergleichswert, der in der Regel mit einer zuverlässigen Referenzmethode gewonnen wird, zugeordnet. Vor jeder Messung werden grundsätzlich mit Hilfe eines Nullabgleichs die momentan herrschenden Einflüsse auf den Resonator erfasst. Aufbauend auf diesen Daten berechnet das System ein Kalibriermodell auf der Basis von polynomischen Anpassungskurven. Systembedingt können diese nur bis zum vierten Grad aufgestellt werden. Es ist möglich bis zu 20 Kalibriermodelle zu hinterlegen.

Im **Messmodus** berechnet das Mikrowellen-Feuchtemesssystem automatisch den Feuchtwert auf der Grundlage einer gespeicherten Kalibrierung.

Ein für die Güte der Messung entscheidender Punkt ist die **Befüllung des Probengefäßes**. Dieser Vorgang sollte im Idealfall gleichmäßig und reproduzierbar sein. Damit dieser Vorgang so gleichmäßig und reproduzierbar wie möglich durchgeführt werden kann, wurden einige Maßnahmen festgelegt:

1. Zum Befüllen wurde das verwendete Probenröhrchen mit einer Bürettenklemme an einem Laborstativ befestigt. Die Probe rieselt dann aus dem Vorratsgefäß durch einen Kunststofftrichter direkt in das Gefäß hinein. Dabei weisen die Ausflussöffnung des Trichters und das Probengefäß annähernd den gleichen Durchmesser auf.
2. Eine Wärmeübertragung über die Hand kann nur für sehr kurze Zeit beim Verschließen mit der Kunststoffkappe stattfinden. Beim Einführen des Probengefäßes in den Messkopf sowie beim Herausholen aus diesem wird das gefüllte Röhrchen nur an den Enden und das auch nur so kurz wie nötig angefasst.
3. Gleichzeitig werden durch besonders vorsichtige Handhabung das Risiko größere Erschütterungen minimiert.
4. Alle Messungen werden mit demselben Probengefäß und demselben Referenzgefäß durchgeführt. Dabei wird besonders darauf geachtet, dass die beiden Probenröhrchen an Hand von Markierungen stets auf die gleiche Art und Weise eingeführt werden.

Die **Probentemperatur** wird indirekt durch Messung in einem separaten, gefüllten Probengefäß bestimmt. Dazu wird dieses Referenzgefäß einmalig mit mikrokristalliner Zellulose (Vivapur 12) homogen befüllt und der Temperatursensor PT 100 durch die Kunststoffkappe hindurch vollständig eingeführt. Es wird darauf geachtet, dass der Sensor mittig positioniert wird, damit der Kontakt zum Pulver nach allen Seiten hin gewährleistet ist. Über den gesamten Versuchszeitraum bleibt die Befüllung sowie die Positionierung des Sensors unverändert. Das auf diese Weise präparierte Gefäß wird in Reichweite des zentralen Steuergeräts auf dem Labortisch so gelagert, dass keine Wärmeübertragung vom Messgerät möglich ist.

Die Proben werden direkt am Ort der Lagerung vermessen. Daher kann davon ausgegangen werden, dass sich die langsam stattfindenden Veränderungen der Raumtemperatur gleichermaßen auf Kalibriermuster und das Gut im Referenzgefäß auswirken.

Aus diesem Grund ist es besonders wichtig, dass die zu untersuchende Substanz während der Befüllung keine Erwärmung durch den Benutzer erfährt, damit die Temperatur der Probensubstanz mit der Temperatur im Referenzröhrchen übereinstimmt.

Wie bereits unter 2.2.4 erwähnt, gibt es die Möglichkeit, das Feuchtemessgerät an einen Computer anzuschließen. In diesem Fall wurde eine Verbindung unter Verwendung eines speziellen Adapters (seriell → USB) der Firma *Digitus* zu einem Laptop aufgebaut. Mit Hilfe der mitgelieferten Software *MW Bridge* kann nicht nur die Bedienung des Messgerätes durch den Rechner vollständig übernommen werden sondern es besteht auch die Möglichkeit, den gesamten Speicher bzw. Teile daraus auszulesen, abzuspeichern und bei Bedarf wieder einzuspielen.

3.2.2. Bestimmung der Referenzfeuchte

3.2.2.1. Halogen-Trocknungswaage

3.2.2.1.1. Messprinzip



Abb. 3-2: verwendete Halogentrocknungswaage HB 43 (Mettler-Toledo)

Als Bezugssystem zur Durchführung von Referenz-Messungen kam die Halogen-Trocknungswaage *HB43* der Firma *Mettler-Toledo*, Gießen, zum Einsatz. Mit Hilfe einer (auf 1 mg genauen) Waage wird der Trocknungsverlust einer Probe infolge der zugeführten Wärmeenergie gemessen. Die als steuerbare Wärmequelle fungierende Halogenleuchtstofflampe befindet sich im Deckel des Gerätes und kann Temperaturen von 60 °C bis 200 °C erzeugen. Neben der Einstellung der Trocknungstemperatur besteht auch die Möglichkeit die Trocknungszeit festzulegen. Dabei gibt es bezüglich des Abbruchkriteriums grundsätzlich zwei Möglichkeiten: Entweder die Messung läuft über einen definierten Zeitraum, oder die Messung wird automatisch vom Gerät abgebrochen, wenn die Massenabnahme pro Zeit einen zuvor festgelegten Wert unterschreitet. Substanzen, bei denen das enthaltene Wasser fest gebunden vorliegt, können im zweiten Fall zu schwankenden Messzeiten und damit zu abweichenden

Messergebnissen führen. Daher ist es für sehr präzise Messungen empfehlenswert, alle Proben über einen definierten Zeitraum zu vermessen.

Da die Wasserabgabe der Probe in Folge von Wärmezufuhr substanzspezifisch ist, muss im Prinzip für jede Substanz oder für jedes Substanzgemisch eine eigene Methode entwickelt werden (siehe dazu 4.1).

Mit Hilfe der von Mettler-Toledo angebotenen Software *Balance Link* kann während der Messung die aktuelle Probenmasse über die serielle Schnittstelle ausgelesen und mit dem Computer weiterverarbeitet werden.

3.2.2.1.2. verwendete Einstellungen

Substanz	Trocknungs-Temperatur	Abbruchkriterium
Calciumdiphosphat	100 °C	#5
α-Laktose-Monohydrat	80 °C	30 Minuten
Maisstärke	130 °C	30 Minuten
vorverkl. Maisstärke	130 °C	30 Minuten
Na.carboxymeth.stärke	130 °C	30 Minuten
Maltodextrin	100 °C	#5
Mannitol	100 °C	#5
Sorbitol	100 °C	#5
Zellulose, gepulverte	110 °C	30 Minuten
Zellulose, mikrokristallin	110 °C	30 Minuten

Tab. 3-3: Festgelegte Einstellungen für die Referenzmessung mit der Trocknungswaage HB43 (#5 bedeutet Abbruch wenn die Massenabnahme innerhalb von 140 s 1mg unterschreitet)

3.2.2.2. Trockenschrank

Für die Vergleichsmessungen in Kapitel 4.1.4.4 kam ein Heißlufttrockenschrank *FDL 115* der Firma *Binder* zum Einsatz. Dabei wurde 10 g der zu untersuchenden Substanz auf spezielle Aluminiumpfannen, die auch zur Feuchtebestimmung mit Hilfe einer Halogen-Trocknungswaage verwendet werden, eingewogen und möglichst gleichmäßig über die gesamte Fläche verteilt. Das Europäische Arzneibuch schreibt für die Bestimmung der Feuchte von mikrokristalliner Zellulose eine Temperatur von 105 °C sowie eine Trocknungszeit von 3 Stunden vor.

Die bestimmte Feuchte entspricht dem Trocknungsverlust und berechnet sich als prozentueller Anteil der Massen-Differenz aus Einwaage und Auswaage am eingewogenen Probenmasse.

3.2.3. Herstellung von Kalibriermustern

Der *Bohle Mini-Granulierer*[®] ist ein Intensiv-Mischer, bestehend aus einem Mischgefäß (Topf), einem Rührer- und einem Zerhackereinsatz. Verfügbar sind vier verschiedene Gefäßgrößen. Zu jedem Gefäß gibt es entsprechende Einsätze, die bezüglich ihrer Form und Größe auf den Topf abgestimmt sind.

Zur Herstellung von Pulverproben mit einer bestimmten Feuchte wird eine definierte Menge an Pulver in den Topf eingefüllt. Unter ständigem Einsatz der Misch- und Zerhackerwerkzeuge wird mit einer Schlauchpumpe die notwendige Wassermenge zudosiert. Geregelt wird die Wasserzugabe dabei über die Zeit, in der eine bestimmte Wassermenge bei konstanter Förderate transportiert wird.

Die notwendige Dauer der Wasserzugabe wird nach der folgenden Formel berechnet:

$$t_D = \frac{m_E}{D} \cdot \frac{F_Z - F_R}{100 - F_Z} \quad [\text{s}] \quad (3-1)$$

t_D	Dauer der Wasserzugabe [s]
F_R	Feuchte der Rohware [%]
F_Z	Zielfeuchte [%]
m_E	einzuwiegende Menge an Rohware [g]
D	Förderrate Schlauchpumpe [g/s]

Bei der Auswahl der notwendigen Einstellungen wurde darauf Wert gelegt, dass die Geschwindigkeiten der Rührer- und Zerhackereinsätze so gering wie möglich gewählt wurden, um die Belastung durch Reibung zu minimieren.

Auch die Wahl der Topfgröße beeinflusst die Homogenität des Produktes und muss jeweils auf die gewünschte Pulvermenge abgestimmt werden.

Nr.	Ansatzgröße	Gefäßgröße	Rührergeschw. [U/min]	Zerhackergeschw. [U/min]	Dosierrate [g/s]
I	20 g	1	600	500	0,02
II	50 g	2	300	500	0,04
III	100 g	3	300	500	0,04
IV	450 g	4	200	500	0,13

Tab. 3-4: Übersicht der verwendeten Parameter zur Herstellung von Pulveransätzen mit einer gewünschten Feuchte

Im Rahmen dieser Arbeit wurden zahlreiche Feuchtemuster mit unterschiedlicher Zielfeuchte hergestellt. Eine Übersicht der zugehörigen Herstellungsbedingungen gibt Tabelle 3-5.

Mit dieser Methode ist es möglich, Muster herzustellen, deren Feuchte erfahrungsmäßig um bis zu 0,5% (absolut) von der gewünschten Zielfeuchte abweichen kann. Gründe dafür sind Ungenauigkeiten durch geringe Schwankungen der Wasserförderung und das Verdampfen von bereits eingearbeitetem Wasser aus dem Muster durch entstehende Wärme und den Einsatz der Rühr- sowie Zerhackereinsätze. Die entstehende Reibungswärme kann besonders mit zunehmender Prozessdauer (also bei hohen Zielfeuchten) zu einer Abweichung führen. Die Ausgangsfeuchte des anzufeuchtenden Pulvers kann als homogen und weitestgehend konstant angesehen werden, da die Rohware sorgfältig verschlossen aufbewahrt wird. Kleinere Abweichungen bezüglich der eingewogenen Pulvermenge beeinflussen das Ergebnis nur geringfügig.

Die tatsächliche Feuchte des hergestellten Musters muss in jedem Fall durch eine geeignete Feuchtemessmethode festgestellt werden.

3.2.4. Bestimmung des Kristallinitätsgrads

Für die Berechnung der Kristallinität wurden spezielle Spektren ausgewertet, die mit einem Röntgendiffraktometer *X'Pert Pro MPD* θ - θ System der Firma *PANalytical* aufgezeichnet worden sind. Die Röntgenstrukturanalyse (englisch X-Ray Powder Diffraction XRPD) beruht auf der Beugung von sehr kurzwelligen elektromagnetischen Strahlen am Spalt zwischen den Atomen eines Kristalls.

Die Probe befindet sich während der Messung auf einem rotierendem Drehteller, um die Partikelstatistik zu verbessern. Gleichzeitig wird sie kontinuierlich mit monochromatischem Röntgenlicht bestrahlt. Durch eine präzise Steuerung von Strahlungsquelle und Detektor werden nacheinander die Netzebenen der Kristalle in Reflexionsstellung gebracht und die Intensität der reflektierte Strahlung detektiert. Mit Netzebene wird eine beliebige Ebene im Bereich des Kristallgitters bezeichnet, bei der die Gitterpunkte netzförmig besetzt sind. Diese Form der Messung wird als Bragg-Verfahren bezeichnet.

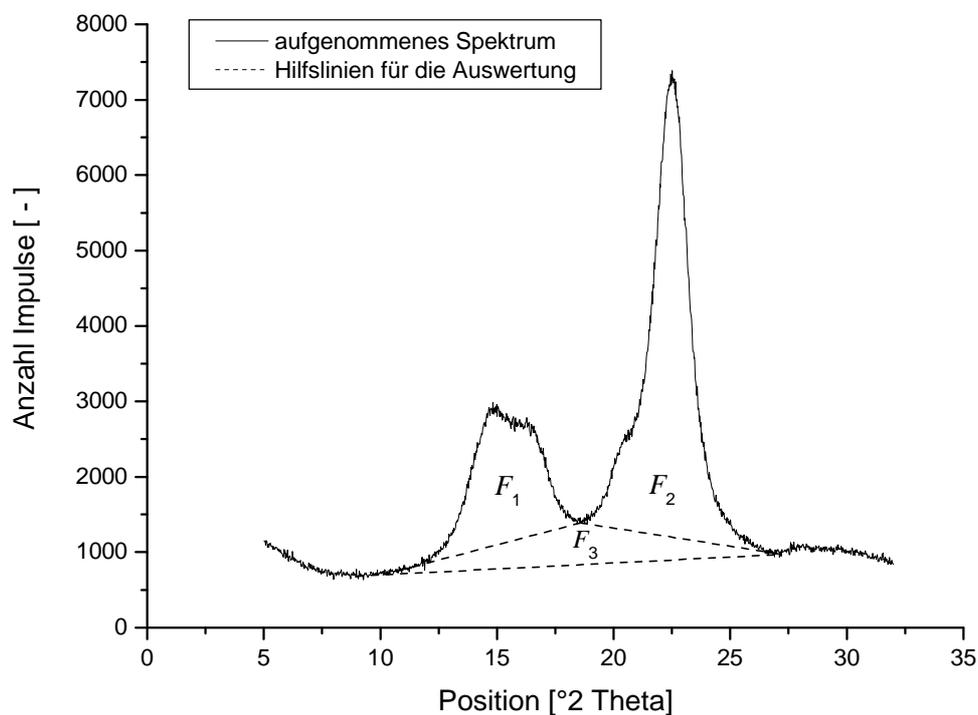


Abb. 3-3: Definition bestimmter Flächen für die Berechnung der Kristallinität anhand eines Röntgen-Diffraktogramms für mikrokristalline Zellulose

Das Spektrum von mikrokristalliner Zellulose zeigt typischerweise zwei ineinander übergehende Peaks. Um die Kristallinität zu berechnen, werden definierte Flächen unterhalb der Kurve miteinander ins Verhältnis gesetzt:

$$\text{Kristallinität} = \frac{F_1 + F_2}{F_1 + F_2 + F_3} \cdot 100 \quad [\%] \quad (3-2)$$

3.2.5. Partikelgrößen-Analyse

Die Partikelgrößenanalyse erfolgte mit einem Laserbeugungsspektrometer *Helos*[®] *BF*-System der Firma *Sympatec*. Es basiert auf der so genannten Laserbeugung und besteht im Wesentlichen aus einer Lichtquelle, einem Detektor, sowie verschiedenen Linsensystemen. Zur Trockendispergierung der Probe wird die Dispergiereinheit *Rodos*[®] verwendet. Das *Rodos* zerstäubt die Probe mit Hilfe von Druckluft (1 bar) und bringt sie als feines Aerosol in die Messzone zwischen Lichtquelle und Detektor ein. Das Laserlicht trifft auf die dispergierten Teilchen der Probe, wird reflektiert, gebeugt oder gebrochen und als Streulicht von einem Ringdetektor erfasst. Der Streuwinkel korreliert mit der Partikelgröße der Teilchen: So führen z.B. kleinere Teilchen zu einer stärkeren Streuung des Lichts. Mit Hilfe des Ringdetektors können insgesamt 31 Größenklassen bestimmt werden. Aus der gemessenen Intensität wird die volumetrische Partikelgrößen-Verteilung berechnet.

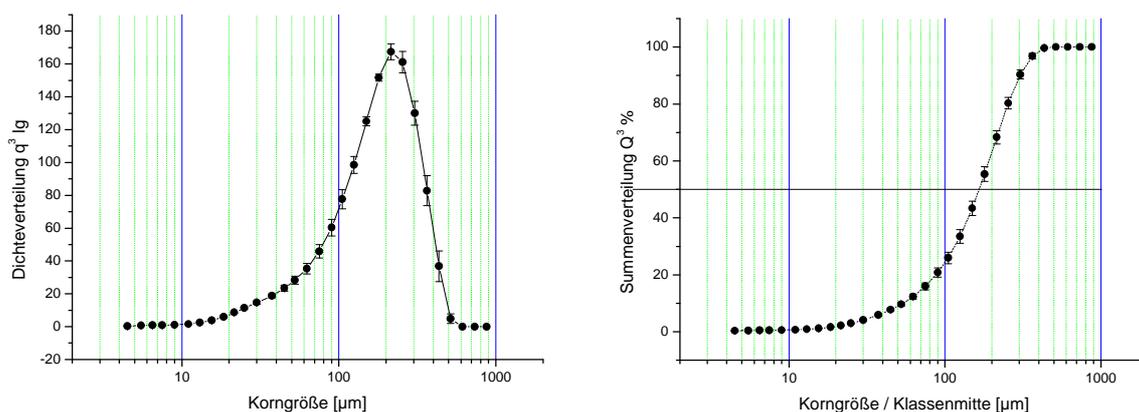


Abb. 3-4: Unterschiedliche Darstellung der Partikelgrößen-Verteilung bei mikrokristalliner Zellulose (Vivapur 12): logarithmierte Dichte-Verteilung (**links**) und Summen-Verteilung (**rechts**)

Grundsätzlich werden zwei Darstellungsweisen unterschieden (siehe Abb. 3-4). Während bei der Dichteverteilung die jeweils gemessene Intensität einer bestimmten Korngrößenklasse zugeteilt werden kann, wird bei der Summenverteilung die gemessene Intensität in kumulierter Form gegen die Partikelgröße aufgetragen.

Die Dichteverteilung ist die Ableitung der Summenverteilung. Sie ermöglicht die Beurteilung der Form und der Breite einer Verteilung. Anhand der Summenverteilung lässt sich der Wert eines bestimmten Percentils wie beispielsweise der X_{50} -Wert (=Median) direkt ablesen. Die Breite der Verteilung wird über den Spannfaktor f bestimmt.

$$f = \frac{x_{90} - x_{10}}{x_{50}} \quad [-] \quad (3-3)$$

3.2.6. Verwendete Größen der Statistik

3.2.6.1. Allgemeine Begriffe

3.2.6.1.1. Mittelwert

Zur Beschreibung einer Verteilung wird in der Regel der Mittelwert (englisch: „mean“) als Lageparameter angegeben. Der bestimmte Mittelwert \bar{x} ist dabei ein Schätzwert für den wahren Mittelwert μ . Mit zunehmendem Stichprobenumfang nähert sich \bar{x} dem wahren Wert an.

$$\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i \quad (3-4)$$

3.2.6.1.2. Standardabweichung

Die Standardabweichung (englisch „standard deviation“ = SD) ist der mittlere quadratische Fehler aus den Einzelmessungen und dient als Maß für die Streuung. Das Quadrat der Standardabweichung wird als Varianz s bezeichnet.

$$s = \sqrt{\mathbf{s}} = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2} \quad (3-5)$$

Die relative Standardabweichung (englisch „relative standard deviation“ = RSD) berechnet sich wie folgt:

$$s_{rel} = \frac{s}{\bar{x}} * 100 \quad (3-6)$$

3.2.6.1.3. *Konfidenzintervall*

Das Konfidenzintervall (englische Abkürzung CNF) gibt den Bereich an, in der sich eine bestimmte Größe wie beispielsweise der Mittelwert oder die Standardabweichung mit einer festgelegten Wahrscheinlichkeit befindet. In der Fachliteratur wird häufig das 95 % - Konfidenzintervall angegeben. Während für die Berechnung des Intervalls für den Mittelwert der t-Wert verwendet wird, fließt bei der entsprechenden Berechnung für die Standardabweichung der Chi-Quadrat-Wert ein.

$$\text{Konfidenz}(\bar{x}) = \left[\bar{x} - t_{(1-\frac{a}{2};n-1)} \cdot \frac{s}{\sqrt{n}}; \bar{x} + t_{(1-\frac{a}{2};n-1)} \cdot \frac{s}{\sqrt{n}} \right] \quad (3-7)$$

$$\text{Konfidenz}(s) = \left[s \cdot \sqrt{\frac{n-1}{\mathbf{C}^2_{(n-1,1-a/2)}}}; s \cdot \sqrt{\frac{n-1}{\mathbf{C}^2_{(n-1,a/2)}}} \right] \quad (3-8)$$

3.2.6.2. *Untersuchung von Kalibriermodellen*

3.2.6.2.1. *Korrelationskoeffizient r und Bestimmtheitsmaß R²*

Beide Größen sind ein Maß dafür, wie gut die vorhergesagten Werte mit den Referenzwerten übereinstimmen. Es wird davon ausgegangen, dass ein linearer Zusammenhang zwischen beiden Datensätzen besteht. Sowohl das Bestimmtheitsmaß als auch der Korrelationskoeffizient sind eine dimensionslose Größe und können Werte zwischen -1 und +1 annehmen. Je näher der Wert an -1 oder +1 liegt, umso größer ist die Übereinstimmung.

$$r = \frac{n(x_{\text{Vorh.}} \cdot x_{\text{Ref.}}) - \left(\sum_{i=1}^n x_{\text{Vorh.}} \right) \cdot \left(\sum_{i=1}^n x_{\text{Ref.}} \right)}{\sqrt{\left[n \sum_{i=1}^n x_{\text{Vorh.}}^2 - \left(\sum_{i=1}^n x_{\text{Vorh.}} \right)^2 \right] \cdot \left[n \sum_{i=1}^n x_{\text{Ref.}}^2 - \left(\sum_{i=1}^n x_{\text{Ref.}} \right)^2 \right]}} \quad (3-9)$$

$$R^2 = (r)^2 \quad (3-10)$$

3.2.6.2.2. *Bias*

Der Bias ist ein Maß für den systematischen Fehler und wird berechnet als mittlere Abweichung der vorhergesagten und der Referenzwerte. Je näher diese Größe an Null liegt, desto geringer ist der systematische Fehler.

$$Bias = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x^{\text{Vorhersage}} - x^{\text{Referenz}}) \quad (3-11)$$

3.2.6.2.3. *SEP*

Der SEP (englisch: „Standard Error of Prediction“) beschreibt den durchschnittlichen Fehler eines vorhergesagten Wertes auf der Grundlage einer Kalibrierung. Er setzt sich zusammen aus einem systematischen und einem zufälligen Anteil. Soll nur der zufällige Fehler betrachtet werden, so muss der SEP um den Bias korrigiert werden. Dieser korrigierte Wert wird dann als SEP_C bezeichnet.

$$SEP = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (x^{\text{Vorhersage}} - x^{\text{Referenz}})^2} \quad (3-12)$$

$$SEP_C = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (x^{\text{Vorhersage}} - x^{\text{Referenz}} - Bias)^2} \quad (3-13)$$

3.3. Software

Program	Version	Anbieter
---------	---------	----------

Wissenschaftliche Datenaufbereitung, Statistik

Origin	7 G	OriginLab (USA)
Excel	D 2002	Microsoft Corporation (USA)

Faktoren-Versuchsplanung, Statistik

SAS JMP IN	5.1.2	SAS Institute Inc. (USA)
------------	-------	--------------------------

Grafiken (Vektor-orientiert)

Corel Draw	11	Corel Corporation (USA)
------------	----	-------------------------

Datentransfer von/ zum Feuchtemessgerät MW3300

MW Bridge	V5.15c1	TEWS Elektronik, Hamburg (D)
KEA! 340	V5.10h (Build 3456)	Attachmate Corporation (USA)

Datenübertragung von der Trocknungswaage HB43

BalanceLink	3.01	Mettler Toledo, Greifensee (CH)
-------------	------	---------------------------------

Erstellen von Strukturformeln

Isis TM Draw	2.5	MDL Information Systems
-------------------------	-----	-------------------------

Aufnahme/ Verarbeitung von Röntgen-Diffraktogrammen

X'Pert Data Collector	2.0 c	PANalytical B.V., Almelo (NL)
X'Pert High Score	1.0 c	

Aufnahme/ Verarbeitung von Korngrößen-Spektren

Windox	3.4 (1999)	Sympatec GmbH, Clausthal-Zellerfeld (D)
--------	------------	---

4. Ergebnisse und Diskussion

Ziel dieser Arbeit ist es, neben den wichtigsten Einflüssen auch die Genauigkeit des Mikrowellen-Feuchtemesssystems zu charakterisieren.

Die Wahl der Referenzmethode ist von entscheidender Bedeutung, weil die Genauigkeit der Ergebnisse maßgeblich von der Referenzmethode abhängt. Deshalb beginnt dieses Kapitel mit der Auswahl und Entwicklung einer geeigneten Referenzmethode (→4.1).

Um die Güte der Messergebnisse ausreichend beurteilen zu können, sind grundlegende Kenntnisse über die beeinflussenden Parameter notwendig. Die dazu erforderlichen Versuche werden in Abschnitt 4.2 dargestellt. Es wird darüber hinaus geklärt, inwiefern die Feuchtebestimmung auch von Substanzcharakteristika wie Korngröße, Kristallinität und Partikeldichte abhängig ist.

Im letzten Abschnitt 4.3 werden schließlich die Ergebnisse verschiedener Untersuchungen zur Genauigkeit der Methode dargestellt. Dazu gehören auch einige weitere Aspekte, die indirekt Einfluss auf die Güte der Messung nehmen.

4.1. Untersuchungen zur Referenzmethode

4.1.1. Auswahl der Referenzmethode

An die auszuwählende Methode werden folgende Anforderungen gestellt:

1. Da die Mikrowellen-Resonanzspektroskopie eine indirekte Methode ist (siehe Abschnitt 2.1.5), muss für die Gewinnung von Referenz-Feuchtwerten eine direkte Feuchtemessmethode verwendet werden.
2. Es soll sich um eine praxisnahe Methode handeln, die ein hohes Maß an Genauigkeit bei gleichzeitig geringer Fehleranfälligkeit besitzt. Je einfacher die Handhabung desto geringer ist die Gefahr, dass das erzielte Ergebnis durch Fehler des Bedieners verfälscht wird.
3. Aus dem gleichen Grund soll die Probenpräparation entweder einfach oder am besten gar nicht notwendig sein.
4. Um eine Vielzahl von Messungen durchführen zu können, muss die Analysenzeit so kurz wie möglich sein.

Als Referenzmethode eignen sich nur wenige Verfahren aus 2.1.5, da sie die Feuchte indirekt bestimmen. Die **Karl-Fischer-Titration** wird aufgrund der aufwendigen Probenpräparation und die **Trockenschrankmethode** wegen der langen Messzeit ebenfalls ausgeschlossen.

Als Standard-Referenzmethode wird die Halogen-**Trocknungswaage** gewählt, da sie alle gestellten Anforderungen erfüllt und zudem eine häufig eingesetzte Methode ist. Zur Beschreibung des Messprinzips siehe Abschnitt 3.2.2.1.

4.1.2. Anforderungen an eine optimale Einstellung der Trocknungswaage (Standardeinstellung)

Nachdem in Abschnitt 4.1.1 eine Entscheidung über die Referenzmethode gefallen ist, sollen im Folgenden die notwendigen Einstellungen der Trocknungswaage soweit optimiert werden, dass eine möglichst große Genauigkeit erreicht wird.

In Kapitel 4.2.7.1.3 wird mikrokristalline Zellulose als **Standardsubstanz** für die Untersuchungen des Mikrowellen-Feuchtemesssystems festgelegt, daher werden die Parameter der Referenzmethode auf diese Substanz abgestimmt.

Der Arbeitsbereich für die Feuchtemessung soll zwischen 0 und 20 % Feuchte liegen, da oberhalb einer Feuchte von 20% eine ausreichende Fließfähigkeit der hergestellten Muster nicht mehr gegeben ist.

Die **Trocknungstemperatur** muss ausreichend hoch gewählt werden, damit das enthaltene Wasser quantitativ aus der Probe ausgetrieben werden kann. Eine zu hohe Temperatur ist dagegen zu vermeiden, weil Zersetzungsvorgänge das Endergebnis verfälschen. Diese zeigen sich zum Beispiel durch Veränderung der Substanzfarbe.

Neben der Trocknungstemperatur ist das **Abbruchkriterium** der zweite entscheidende Parameter, den es festzulegen gilt. Grundsätzlich werden bei der Trocknungswaage zwei Arten unterschieden: Entweder wird die Messung nach einer vorher festgelegten Messzeit abgebrochen oder wenn die Abnahme der Probenmasse pro Zeit einen bestimmten Wert unterschreitet.

Letztere Methode hat den Vorteil, dass die Messung so lang wie nötig aber auch so kurz wie möglich dauert. Gleichzeitig liegt in dieser Einstellung eine gewisse Ungenauigkeit begründet, da die Geschwindigkeit der Wasserabgabe von Probe zu Probe, selbst bei identischem Wassergehalt und identischen Trocknungsbedingungen variiert. Dieses Phänomen kann dazu führen, dass die Vermessung bereits zu einem Zeitpunkt abgebrochen wird, an dem das enthaltene Wasser noch nicht quantitativ erfasst worden ist.

Höchsten Ansprüchen bezüglich der Reproduzierbarkeit wird daher nur eine Messung über einen definierten Zeitraum gerecht. Das bedeutet nicht, dass das in der Probe enthaltene Wasser in jedem Fall zu 100 Prozent erfasst wird. Es führt vielmehr dazu, dass dieser mögliche Fehler gleichermaßen bei allen Proben das Ergebnis beeinflusst und somit reproduzierbar ist.

Zum Zeitpunkt des Messabbruchs sollte der gemessene Wert sich nicht mehr gravierend ändern bzw. im Idealfall konstant bleiben. Die Trocknungszeit muss daher ausreichend lang sein, um sowohl Proben mit einer geringen als auch mit einer hohen Feuchte im Messbereich von 0 bis 20 % vermessen zu können. Aus praktischen Gründen wird die maximale Messzeit auf 60 Minuten beschränkt.

Um zu überprüfen, inwiefern die Einstellungen der Referenzmethode optimal ausgewählt worden sind, werden weitere Untersuchungen durchgeführt.

Unter dem Aspekt der Vollständigkeit wird die Messgüte in Langzeitmessungen über 8 Stunden überprüft. Dabei soll das durch die selbstdefinierte Einstellung erzielte Ergebnis so nah wie möglich an dem nach 8 Stunden gemessenen Wert liegen (→Abschnitt 4.1.3.4).

Neben der Vollständigkeit der Feuchteerfassung ist die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse von großer Bedeutung. Diese wird in Abschnitt 4.1.4.1 dargestellt.

Ein wichtiges Merkmal für eine sinnvolle Konfiguration ist die nahezu vollständige Wiederfindung von Wasser, das man der Probe künstlich hinzugefügt hat (→Abschnitt 4.1.3.5). Diese Wiederfindungsrate soll innerhalb eines Bereiches zwischen 99 und 101% liegen.

Viele Arzneibücher [24, 25] schreiben für die Feuchtebestimmung von mikrokristalliner Zellulose die Trockenschrankmethode vor. Deshalb soll gezeigt werden, dass die Trocknungswaage-Methode vergleichbare Ergebnisse erzielt (→4.1.4.4).

4.1.3. Findung einer Standardeinstellung

4.1.3.1. Aufnahme von Trocknungskurven bei 100 °C bis 180 °C

Bei dieser Versuchsreihe wurden Proben mit einer Masse von 10 g bei definierten Temperaturen über einen Zeitraum von 120 Minuten vermessen. Die Messzeit wurde um 60 Minuten länger als die in Abschnitt 4.1.2 festgelegte maximale Messdauer gewählt, um zu überprüfen, inwiefern sich der Messwert nach einer Zeit von 60 Minuten verändert. Da die Feuchtebestimmung mit Hilfe der Trocknungswaage durch den intensiven Energieeintag geprägt ist, sollte eine Zeit von 120 Minuten ausreichend sein, um eine klare Tendenz bezüglich der Vollständigkeit einer Messung erkennen zu können.

Um zu gewährleisten, dass alle Proben die gleiche Ausgangsfeuchte aufweisen, wird sorgfältig aufbewahrte Rohware untersucht. Zu diesem Zweck wurde eine ausreichende Menge aus dem Großgebilde entnommen, aus der später die zu untersuchenden Einzelproben gezogen worden sind.

Auf eine Messung bei 80°C wurde bewusst verzichtet, da Wasser in mikrokristalliner Zellulose vergleichsweise stark gebunden vorliegt. Die vollständige Erfassung der Wassermenge bei dieser Temperatur wird daher als unwahrscheinlich angesehen.

Da eine entsprechende Software zu diesem Zeitpunkt noch nicht verfügbar war, wurden die so genannten Trocknungskurven mit einer variablen Rate von Hand aufgezeichnet (1-5te Minute: alle 10 Sek.; 5-10te Minute: alle 20 Sek.; 10-20te Minute: alle 30 Sek.; 20-120te Minute).

Alle Kurven weisen den charakteristischen Verlauf einer Sättigungskurve auf und unterscheiden sich bezüglich des Endpunktes sowie der Trocknungsgeschwindigkeit (siehe Abb. 4-1).

Dabei lässt sich eine klare Abhängigkeit der beiden Größen von der gewählten Temperatur erkennen: Je größer die eingestellte Trocknungstemperatur ist, desto höher ist die Trocknungsgeschwindigkeit und desto höher liegt der Endpunkt.

Es fällt auf, dass sowohl die 100°C- als auch die 180°C-Kurve bereits zu einem vergleichsweise frühen Zeitpunkt von 68 Minuten bzw. 66 Minuten einen konstanten Endwert erreichen, während bei der 120°C-, 140°C- und der 160°C-Kurve selbst nach 2 Stunden kein konstanter Endwert erreicht worden ist.

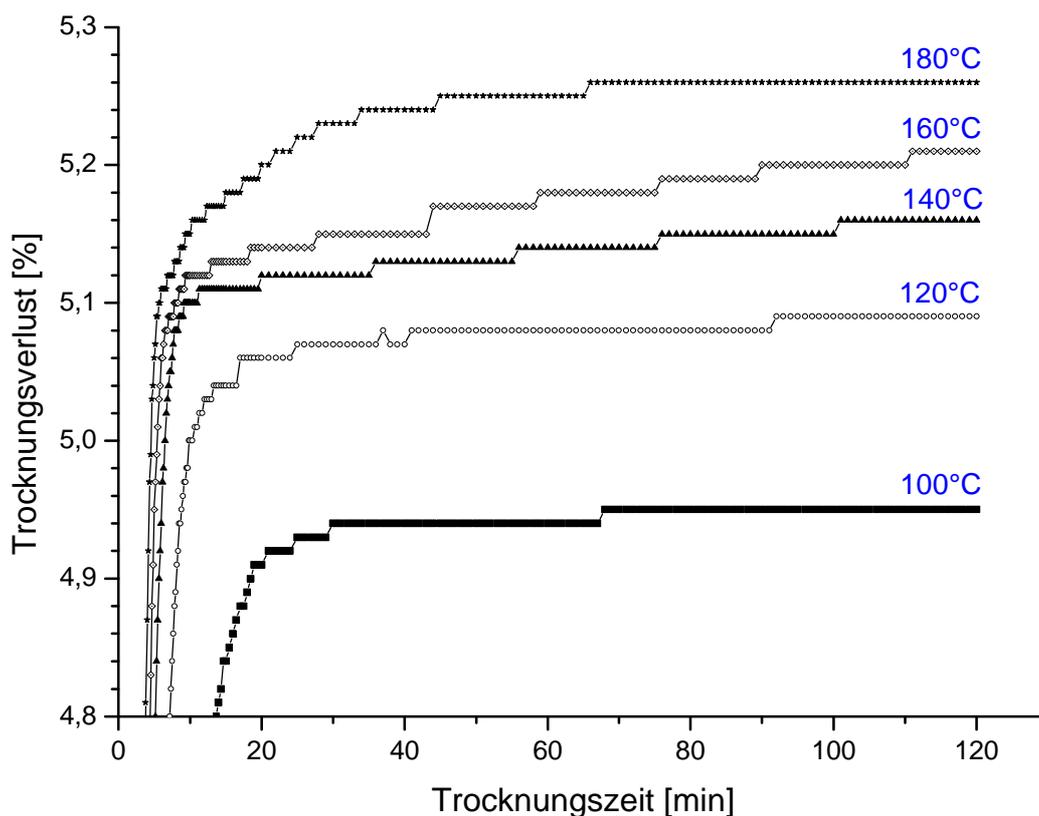


Abb. 4-1: Aufnahme von Trocknungskurven von 100 bis 180°C (abgebildet ist nur ein Teilbereich – alle Ausgangskurven sind vollständig im Anhang 7.5 abgebildet)

Um Zeit zu sparen, soll die Dauer einer Referenzmessung auf der Trocknungswaage so kurz wie möglich gehalten werden.

Sowohl im Fall der 100°C- als auch der 120°C-Kurve bietet sich zum Beispiel eine Messzeit von 30 Minuten an, da bereits nach dieser Zeit in beiden Fällen die gemessenen Werte vergleichsweise hohe Übereinstimmungen mit den nach 120 Minuten bestimmten entsprechenden Endwerten aufweisen (siehe Tab. 4-1).

Untersuchte Temperatur	Messwert nach 30 Minuten	Endwert nach 120 Minuten	Ausmaß der Übereinstimmung
100°C	4,94	4,95	99,80%
120°C	5,07	5,09	99,61%
140°C	5,12	5,16	99,22%
160°C	5,15	5,21	98,85%
180°C	5,23	5,26	99,43%

Tab. 4-1: Vergleich der nach 30 und nach 120 Minuten erzielten Trocknungsverluste

Kürzere Messzeiten als 30 Minuten erscheinen nicht sinnvoll, da bei keiner der untersuchten Analysentemperaturen eine quantitative Erfassung der enthaltenen Wassermenge gewährleistet wäre.

Die bei 180°C vermessenen Proben weisen eine deutliche Farbänderung (weiß → ocker) auf, was auf eine Zersetzung der Probe schließen lässt. Auch die bei 140°C und 160°C vermessenen Proben zeigen eine Farbänderung, diese ist aber deutlich geringer ausgeprägt. Somit kann 180°C als Einstellung ausgeschlossen werden. Ob eine Zersetzung bereits bei niedrigeren Temperaturen stattfindet, kann nicht ausgeschlossen werden. Die deutlichen Farbänderungen der vermessenen Proben bei 160°C und auch bei 140°C lassen dies aber als wahrscheinlich erscheinen. Die Proben, welche bei 100°C und 120°C vermessen wurden, zeigen nur sehr leichte Anzeichen einer Farbänderung. Die Gefahr einer Zersetzung wird hier deshalb als gering eingestuft.

Bezüglich ihres Endpunkts weicht die 100°C-Kurve deutlich von den anderen Kurven ab. Daher ergeben sich Zweifel, ob eine Temperatur von 100°C bzw. 105°C – wie sie das Europäische Arzneibuch sowie das United States Pharmacopoeia als Einstellung für den Trockenschrank vorschreiben – bei dieser Methode ausreicht, um die in der Probe enthaltene Wassermenge in der vergleichsweise kurzen Zeit von 30 Minuten (gemäß Arzneibuch wird die Probe über 3 Stunden im Trockenschrank belassen) quantitativ zu erfassen.

Aufgrund der bisherigen Erkenntnisse bieten sich als sinnvolle Einstellung der Trocknungswaage eine Messzeit von 30 Minuten sowie eine Analysentemperatur zwischen 100 und 140°C an. Zur Überprüfung dieser Einschätzung werden Wiederholungsversuche (siehe Abschnitt 4.1.3.2) in diesem Temperaturbereich durchgeführt. Die Dauer einer Messung beträgt weiterhin 120 Minuten.

4.1.3.2. Aufnahme von Trocknungskurven bei 100°C bis 140°C

Im Vergleich zur ersten Messserie wurden bei den Wiederholungsmessungen die Kurven mit Hilfe einer speziellen Software aufgenommen. Die verwendete Abtastrate von 10 Sekunden führt dazu, dass spätestens ab der 30ten Minute Messwertschwankungen deutlich auftreten. Zur gleichen Analysentemperatur gehörende Kurven liegen nahe bei einander, zum Teil überschneiden sich die Einzelkurven. Die Restfeuchtebestimmung mit Hilfe der Trocknungswaage basiert

auf einer Messung der Gewichtsabnahme mit einer Genauigkeit von 0,001 g. Dabei schwankt der Messwert um eine Einheit im Bereich der dritten Nachkommastelle. Um durch Messwertschwankung verursachte Ungenauigkeiten zu minimieren, wurde jede Messung dreimal durchgeführt. Für jede untersuchte Temperatur wurde anschließend durch Berechnung des Mittelwerts eine weitere Kurve erstellt (siehe Abb.4-2).

Erkennbar ist der klare Zusammenhang zwischen der eingestellten Temperatur und dem jeweiligen Kurvenverlauf: Mit zunehmender Temperatur beginnt der Übergang zwischen den Bereichen hoher und niedriger Kurvensteigung zunehmend früher. Zusätzlich fällt auf, dass keine von den aufgenommenen Kurven innerhalb des untersuchten Zeitraums von 2 Stunden einen konstanten Endwert erreicht. Auch bei diesen Trocknungskurven kann auf der Grundlage einer visuellen Beurteilung eine Messzeit von 30 Minuten als ausreichend bezeichnet werden, da sich die Messwerte ab diesem Zeitpunkt um höchstens 0,02% (absolut) verändern.

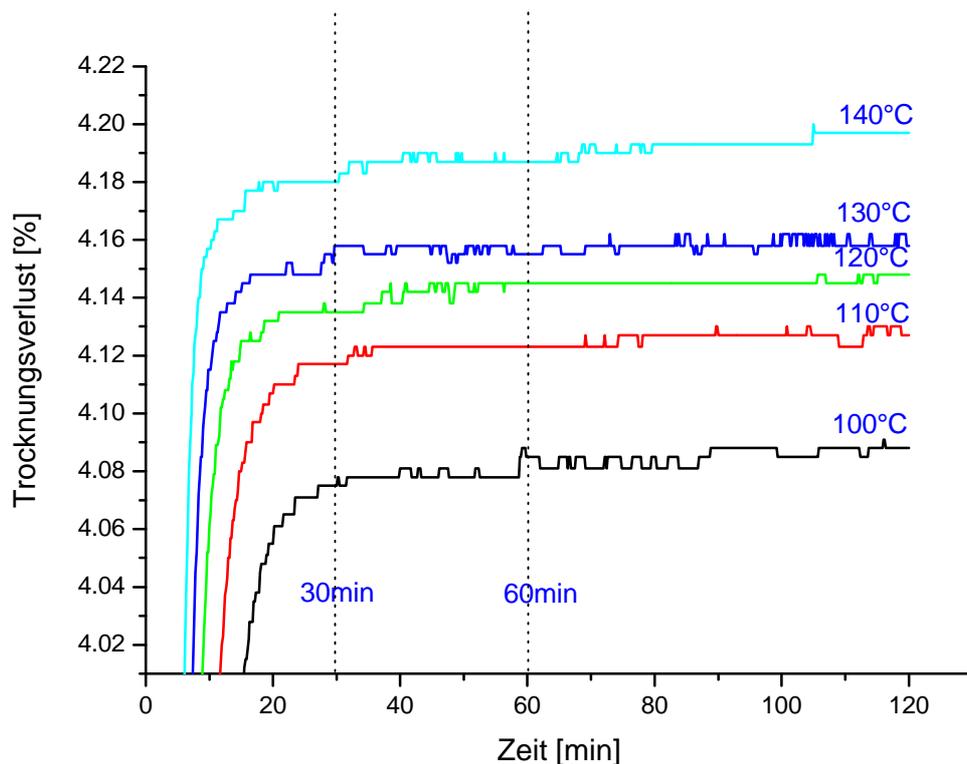


Abb. 4-2: Wiederholungsmessungen zur Findung einer geeigneten Trocknungstemperatur; dargestellt sind die aus 3 Kurven berechneten Mittelwertkurven (die Ausgangskurven sind im Anhang unter 7.5 abgebildet)

4.1.3.3. Überlegungen zum Fortschritt einer Messung

Mit der Trocknungswaage ist es nicht möglich, die wahre Feuchte einer Probe zu bestimmen. Es wird vielmehr ein von der gewählten Temperatur abhängiges Ergebnis angezeigt, dessen Veränderung mit zunehmender Messzeit abnimmt, sofern Zersetzungsprozesse ausgeschlossen werden können.

Um eine möglichst große Reproduzierbarkeit des Messergebnisses zu gewährleisten muss eine Temperatureinstellung gewählt werden, bei der bereits nach kurzer Zeit eine große Übereinstimmung mit dem "Endwert" gegeben ist. Dieser "Endwert" ist ein theoretischer Wert, der bei der gewählten Temperatur nach unendlich langer Messzeit erhaltenen wird.

Ein Maß für diese Übereinstimmung zu einem bestimmten Zeitpunkt ist die Steigung der Trocknungskurve. Je kleiner die erste Ableitung desto größer ist der Fortschritt der Messung zum betreffenden Zeitpunkt.

Unter Verwendung der Daten aus Abschnitt 4.1.3.2 (siehe Abb. 4-2) wird jeweils die Steigung der gemittelten Kurven zum Zeitpunkt 30 Minuten berechnet. Dafür müssen zunächst mit der Software *ORIGIN* Anpassungskurven durch die Datenpunkte unter der Verwendung des „Boltzmann-Algorithmus“ gelegt werden.

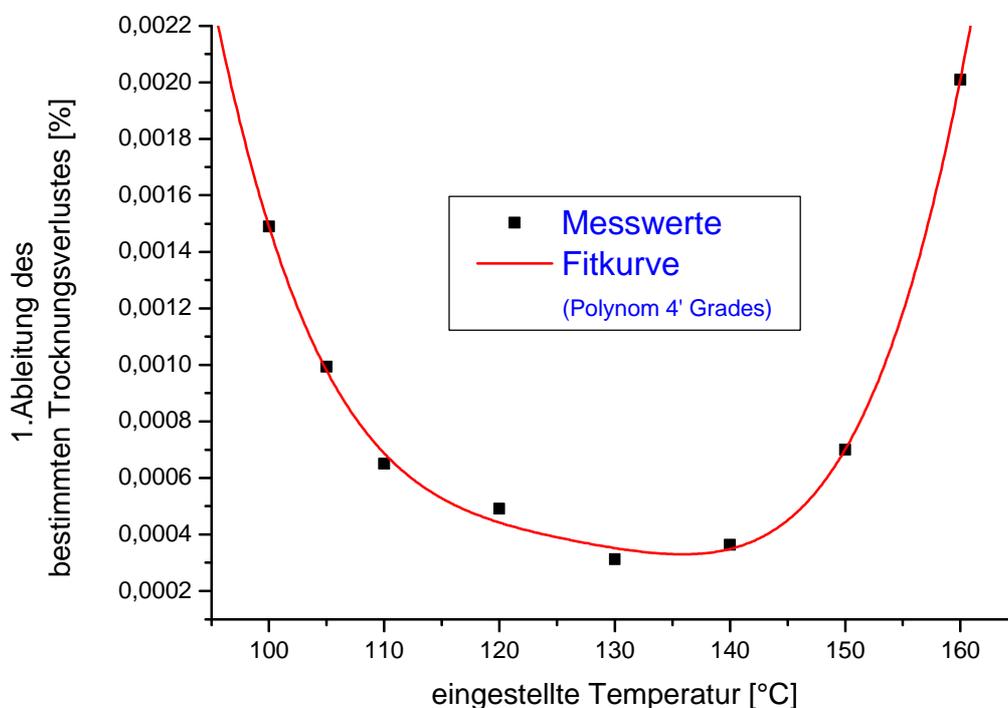


Abb. 4-3: Vergleich der Kurvensteigung zum Zeitpunkt 30 Minuten

In Abbildung 4-3 werden die Werte für die erste Ableitung der Trocknungskurven zum Zeitpunkt der 30ten Messminute in Abhängigkeit von der eingestellten Trocknungstemperatur dargestellt. Durch die Punkte wurde eine Regressionskurve gelegt, die einem Polynom vierten Grades folgt ($R=0,9977$). Das absolute Minimum dieser Kurve liegt bei 135 °C, wobei der Bereich des Minimums aufgrund des flachen Kurvenverlaufs zwischen 110 °C und 150 °C sehr breit ausfällt.

Eine Messzeit von 30 Minuten ist also bei Temperaturen zwischen 110 und 140 °C ausreichend, für die Bestimmung eines aussagekräftigen Messwerts. Eine eindeutige Empfehlung für eine bestimmte Trocknungstemperatur kann daraus nicht abgeleitet werden, da sich die berechneten Steigungen im Temperaturbereich zwischen 100 und 140 °C nur unwesentlich unterscheiden. Oberstes Ziel ist es, die Messtemperatur so niedrig wie möglich zu wählen. Daher wird dieses Diagramm dahingehend interpretiert, dass eine Trocknungstemperatur größer als 110 °C keine deutlichen Vorteile bietet gegenüber einer niedrigeren.

4.1.3.4. Langzeitmessungen über 8 Stunden

Bei den folgenden Untersuchungen wurde die Dauer einer Messung auf 8 Stunden erhöht, die Einwaage betrug nach wie vor 10 g. Vermessen wurden die Proben bei 140, 130, 120, 110, 100 °C und bei der vom USP geforderten Temperatur von 105 °C.

Bezüglich des Steigungsverhaltens zeichnen sich klare Unterschiede ab: Während die Kurven zu 105 °C und 110 °C nach 8 Stunden nahezu konstant verlaufen, ist die Steigung der bei 120 °C und 130 °C gemessenen Kurven deutlich größer als Null, ein konstanter Endwert wird auch nach 8 Stunden nicht erreicht (siehe Abb. 4-4).

Zeit	100 °C	105 °C	110 °C	120 °C	130 °C	140 °C
30 min	4,022	4,068	4,095	4,143	4,139	4,168
60 min	4,022	4,078	4,095	4,143	4,149	4,178
120 min	4,022	4,088	4,095	4,143	4,159	4,188
180 min	4,032	4,088	4,095	4,153	4,159	4,198
480 min	4,042	4,088	4,105	4,163	4,189	4,238
Diff. zw. Messwert nach 30min und 8Std.	0,020	0,020	0,010	0,020	0,050	0,070

Tab. 4-2: Vergleich der nach 30 und nach 480 Minuten Messzeit bestimmten Ergebnisse

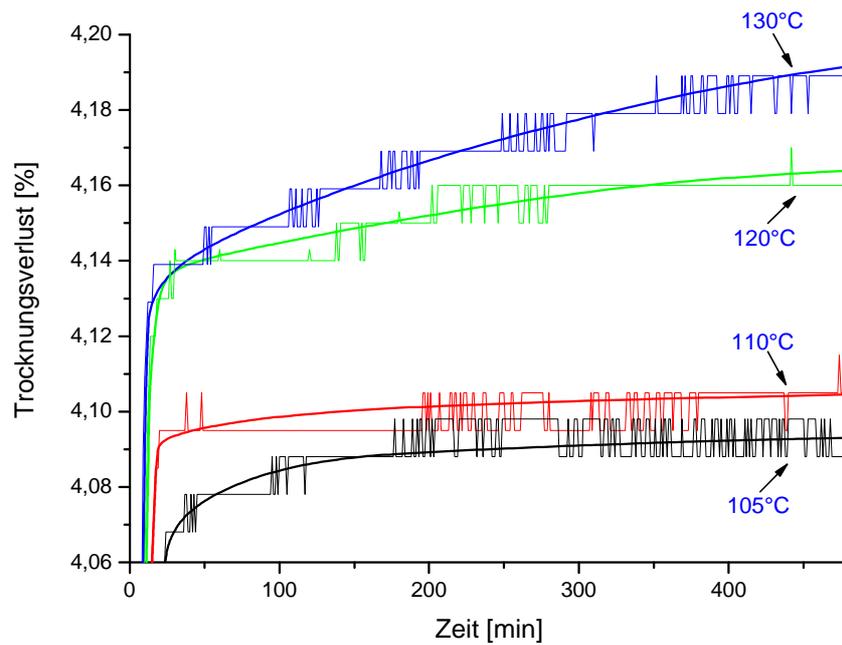


Abb. 4-4: Aufgenommene Trocknungskurven im Rahmen von Langzeitmessungen (die Abbildung zeigt nur eine Auswahl der untersuchten Trocknungstemperaturen)

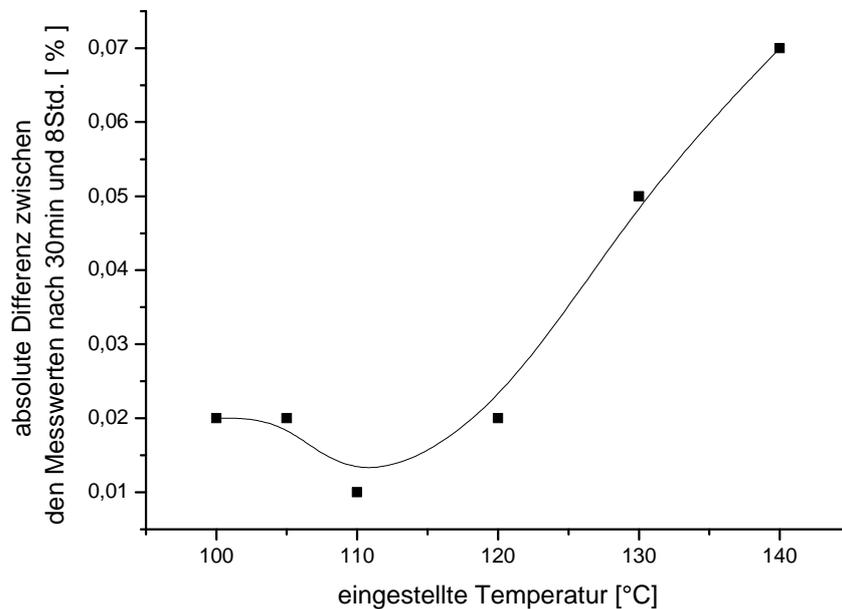


Abb. 4-5: graphische Darstellung der Ergebnisse aus dem Langzeitversuch

Aufgrund dieses Verhaltens bieten sich Messtemperaturen von 105 °C oder 110 °C als mögliche Standardeinstellung an, wobei das Verhalten der 110 °C-Kurve im Vergleich zu der 105 °C-Kurve vorteilhafter ist, da die Kurve schon sehr viel früher abflacht und die Übereinstimmung der Messwerte nach 30 Minuten und 8 Stunden größer ist (vergleiche Tab.4-2 und Abb.4-4).

4.1.3.5. Wiederfindungsrate

Aus den vorangegangenen Abschnitten geht die Einstellung 110 °C/ 30 Minuten als favorisierte Konfiguration hervor, da bereits nach 30 Minuten bei dieser Temperatur ein aussagekräftiges Ergebnis vorliegt. Eine Bestätigung dieser Annahme soll die Bestimmung der Wiederfindungsrate bringen:

Hierzu wurden 10 g Pulver bekannter Feuchte mit einer definierten Menge demineralisiertem Wasser angefeuchtet. Die Zugabe der gewünschten Wassermenge erfolgte mit Hilfe einer 1ml Feindosierungsspritze (Skalierung 0,01 ml); die Menge des tatsächlich zugefügten Wassers wurde durch Rückwiegen der entleerten Spritze bestimmt. Da die Feuchte des zu untersuchenden Stoffs bekannt ist, kann aus den Einwaagen für Pulver und zugefügtem Wasser eine theoretische Feuchte berechnet werden. Diese wird mit der tatsächlich bestimmten Restfeuchte verglichen.

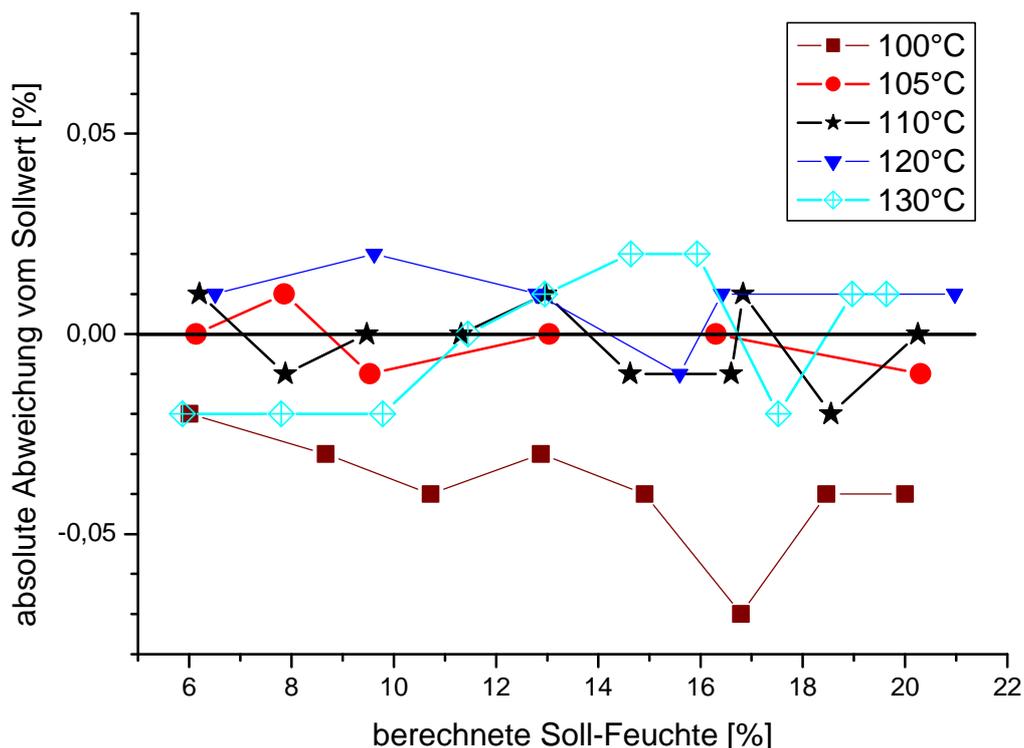


Abb. 4-6: Bestimmung der Wiederfindungsrate bei unterschiedlichen Temperaturen

Abbildung 4-6 zeigt die Abweichungen der bestimmten von den berechneten Feuchten bei unterschiedlichen Temperatureinstellungen. Mit Ausnahme der bei 100 °C durchgeführten Messungen schwanken die Werte der Trocknungstemperaturen um den Wert Null mit einer Abweichung von maximal $\pm 0,02$ %. Im

Vergleich dazu liegen die bei 100 °C bestimmten Werte alle vollständig im negativen Bereich mit einer durchschnittlichen Abweichung von -0,04 %: Das bedeutet, dass die Erfassung der Probenfeuchte über den gesamten untersuchten Feuchtebereich unvollständig ist. Es ist darüber hinaus zu erwarten, dass sich die quantitative Erfassung des Probenwassers mit zunehmender Probenfeuchte weiter verringert.

Wie Abbildung 4-6 zeigt, unterliegen die Abweichungen im Falle der 110 °C-Einstellung einer natürlichen Streuung. Eine klare Aufwärts- oder Abwärtstendenz ist nicht zu beobachten.

Soll-Feuchte	Ist-Feuchte	Wiederfindungsrate	absolute Abweichung
6,20 %	6,21 %	100,16 %	0,01 %
7,88 %	7,87 %	99,88 %	-0,01 %
9,47 %	9,47 %	100,00 %	0,00 %
11,32 %	11,32 %	100,00 %	0,00 %
12,97 %	12,98 %	100,07 %	0,01 %
14,62 %	14,61 %	99,94 %	-0,01 %
16,60 %	16,60 %	99,95 %	-0,01 %
16,83 %	16,83 %	100,05 %	0,01 %
18,55 %	18,53 %	99,91 %	-0,02 %
20,25 %	20,26 %	100,04 %	0,01 %
Durchschnitt:		100,00 %	0,00 %

Tab. 4-3: Bestimmung der Wiederfindungsrate

Laut Tabelle 4-3 liegt die durchschnittliche Abweichung bei 0,00 %. Daraus kann man schließen, dass das in der Probe enthaltene Wasser nahezu quantitativ erfasst wird. Dennoch muss diese Untersuchung mit einer gewissen Vorsicht betrachtet werden, da erstens das zugefügte Wasser nicht homogen über die gesamte Probe verteilt ist, und zweitens dieses Wasser deutlich weniger stark gebunden vorliegt, als wenn die Probe – wie die Kalibriermuster für das Mikrowellen-Feuchtemesssystem – mit dem Bohle-Mini-Granulierer hergestellt worden wäre. Vielmehr muss diese Untersuchung als Mindestvoraussetzung angesehen werden, die es zu erfüllen gilt, wenn die Einstellung als geeignet angesehen werden soll. Denn wenn – wie im Fall von 100 °C – ein Abwärtstrend zu beobachten ist, dann ist dies ein Zeichen dafür, dass es bei der gewählten Temperatur in der eingestellten Zeit von 30 Minuten nicht möglich ist, die in der Probe enthaltene Wassermenge auch bei hoher Probenfeuchte quantitativ zu erfassen.

4.1.3.6. Festlegen der Standardeinstellung

Die wesentlichen Kriterien sind, dass die Trocknungstemperatur so hoch wie nötig aber gleichzeitig so niedrig wie möglich sein soll und dass die Messdauer so kurz wie möglich sein soll. Beide Aspekte werden von der Einstellung 110 °C/ 30 Minuten erfüllt.

Es ist nach dieser Dauer möglich ein aussagekräftiges Ergebnis zu erhalten, das in hohem Maß mit der theoretischen Feuchte übereinstimmt.

Bei einer kürzeren Trocknungsdauer ist eine vollständige Erfassung der enthaltenen Wassermenge über den gesamten Bereich von 0 bis 20 % Probenfeuchte nicht möglich. Gegen eine längere Trocknungszeit sprechen wirtschaftliche Gründe. Außerdem wird die Genauigkeit bei längerer Messdauer nicht wesentlich verbessert. Eine niedrigere Trocknungstemperatur verhindert ebenfalls die vollständige Erfassung der Probenfeuchte. Es ist möglich auch bei höheren Temperaturen bis max. 140 °C zu arbeiten. Oberhalb setzt eine stärkere Verfärbung der Probensubstanz ein. Eine Erhöhung der Trocknungstemperatur ist also möglich, ist aber nicht mit einer deutlich kürzeren Messzeit verbunden. Um die Probe so schonend wie möglich zu analysieren, wird einer niedrigen Temperatur der Vorzug gegeben.

Als Standardeinstellung für die Bestimmung der Referenzfeuchte von Kalibriermustern werden eine Trocknungstemperatur von 110 °C und eine feste Messdauer von 30 Minuten festgelegt.

4.1.4. Untersuchungen zur Genauigkeit der gewählten Standardeinstellung

4.1.4.1. Abhängigkeit der Reproduzierbarkeit von der Probenfeuchte

Da die meisten Untersuchungen in Abschnitt 4.1.3 an Rohware durchgeführt worden sind, soll im Folgenden die Reproduzierbarkeit an feuchten Pulvermustern erfolgen, deren Probenfeuchte den gesamten zu untersuchenden Feuchtebereich von 0 bis 20 % umfassen.

Es wurden jeweils 10 Stichproben aus den mit dem Bohle-Mini-Granulierer hergestellten Mustern gezogen und bei 110 °C über einen Zeitraum von 30 Minuten vermessen.

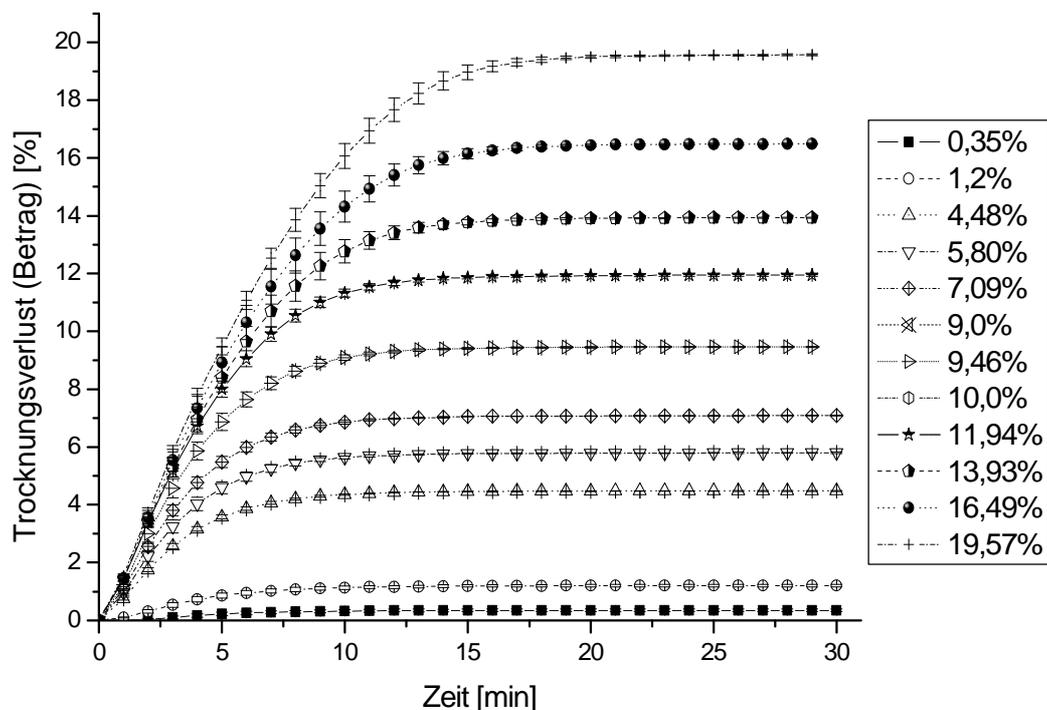


Abb. 4-7: Reproduzierbarkeitsuntersuchungen an Proben mit unterschiedlicher Feuchte (Fehlerbalken zeigen die Standardabweichung über 10 Einzelmessungen)

Abbildung 4-7 zeigt, dass alle aufgenommenen Trocknungskurven eines Musters ab einer Messdauer von 20 Minuten nahezu deckungsgleich verlaufen. Die Standardabweichung der Endergebnisse liegt bei allen Kalibriermustern zwischen 0,02 % und 0,04 %, wobei mit zunehmender Probenfeuchte ein minimaler Anstieg der Streuung zu beobachten ist.

Weitere Details können Tabelle 4-4 entnommen werden.

Probenfeuchte [%]	Standardabweichung [%]
0,35	0,02
1,20	0,02
4,48	0,01
5,80	0,02
7,09	0,01
9,46	0,02
11,94	0,03
13,93	0,02
16,49	0,03
19,57	0,04

Tab. 4-4: Ergebnis der Reproduzierbarkeitsmessungen an Proben mit unterschiedlicher Feuchte

4.1.4.2. Einfluss der Probenmenge auf das Ergebnis

Bislang wurden bei allen Messungen grundsätzlich 10g Probe eingewogen, um eventuelle durch variierende Einwaagen verursachte Einflüsse ausschließen zu können. In diesem Kapitel soll nun geklärt werden, inwiefern tatsächlich ein Zusammenhang zwischen der eingewogenen Probenmenge und dem erzielten Ergebnis besteht.

In einer Versuchsreihe wurde die Trocknungswaage jeweils fünfmal mit unterschiedlichen Probenmengen von 8, 10 und 12 g befüllt, dabei kamen drei Pulveransätze mit 4, 10 und 16 % Feuchte zum Einsatz.

Abbildung 4-8 zeigt eine graphische Darstellung der Ergebnisse: Die Mittelwerte einer Messserie aus jeweils 5 Wiederholungsmessungen (mit der zugehörigen Standardabweichung als Fehlerbalken) sind miteinander verbunden, um einen möglichen Trend zu veranschaulichen.

Lediglich bei dem Ansatz mit der niedrigsten Feuchte von 4 %, bei dem es sich um Rohware handelt, kann ein klarer Zusammenhang zwischen der Einwaage und dem Ergebnis festgestellt werden. In den beiden anderen Fällen erlaubt die Streuung der Einzelwerte, die wahrscheinlich auf inhomogener Feuchteverteilung innerhalb des Ansatzes beruht, keine diesbezügliche Folgerung.

Tabelle 4-5 zeigt, dass die durch variierende Einwaagen verursachten absoluten Unterschiede der angezeigten Messwerte in keinem Fall größer als 0,04% sind.

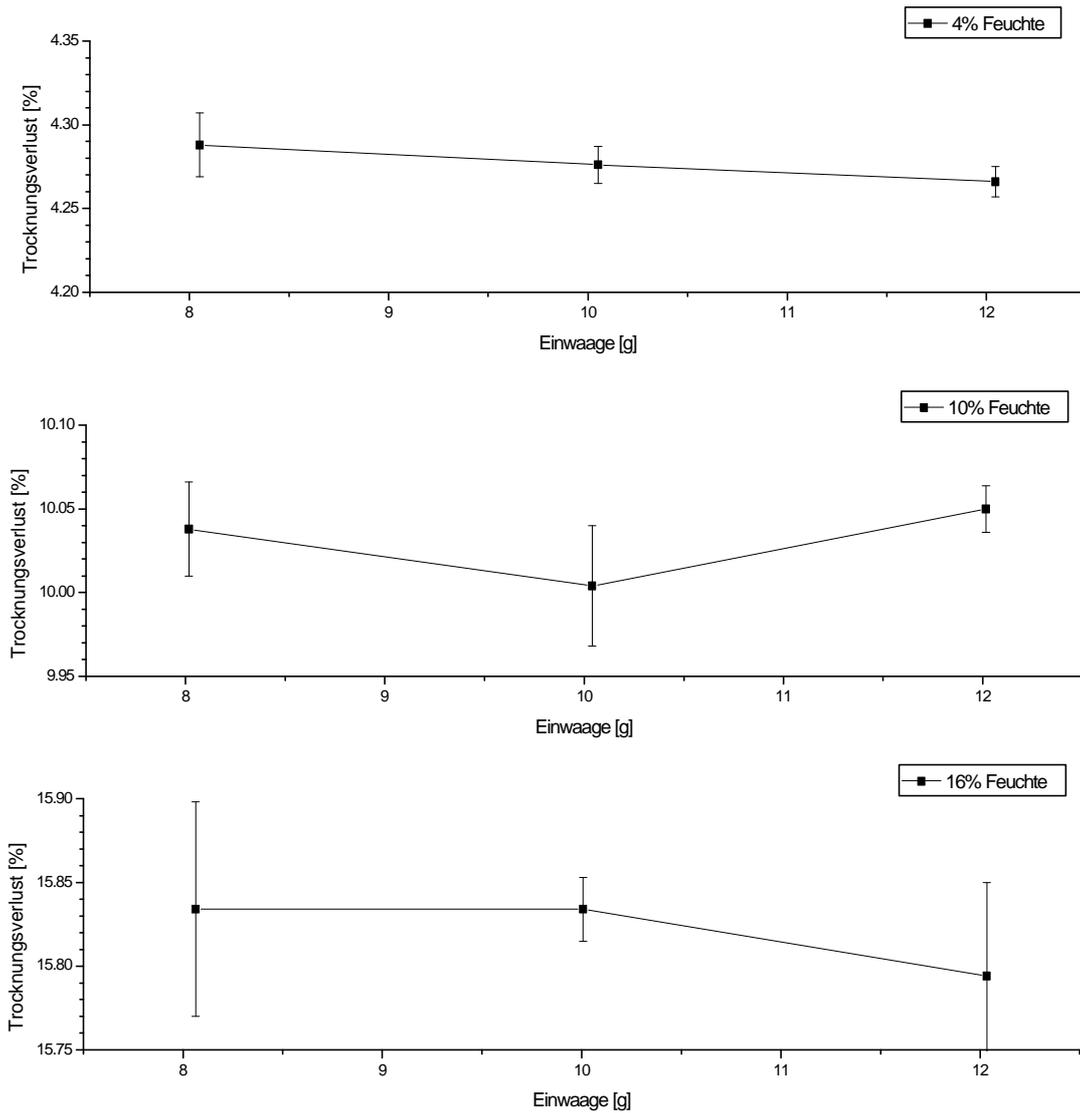


Abb. 4-8: Einfluss der Einwaage auf das Messergebnis

Einwaage	Probenfeuchte		
	4%	10%	16%
8g	4,29 ± 0,02 %	10,04 ± 0,03 %	15,83 ± 0,06 %
10g	4,28 ± 0,01 %	10,00 ± 0,04 %	15,83 ± 0,02 %
12g	4,27 ± 0,01 %	10,05 ± 0,02 %	15,80 ± 0,06 %

Tab. 4-5: Ergebnis der Versuchsreihe Einfluss der Probenmenge auf das Ergebnis

4.1.4.3. Einfluss des verwendeten Gerätes

Aus zeitlichen Gründen bietet es sich an, durch den Einsatz einer zweiten baugleichen Trocknungswaage die Probenzahl pro Zeit zu erhöhen. Ob dieses zulässig ist, soll in einer kurzen Versuchsreihe geklärt werden: Dabei wurden jeweils 10 g Proben unterschiedlicher Feuchte mit beiden Messgeräten untersucht und jede Messung fünfmal durchgeführt. Tabelle 4-6 zeigt die Mittelwerte, die zugehörigen Standardabweichungen sowie die Differenz der Mittelwerte.

SOLL-Feuchte	Gerät A		Gerät B		Durchschnittliche Abweichung Gerät B
	Mittelwert	Stdabw.	Mittelwert	Stdabw.	
4%	4,276%	0,011%	4,254%	0,011%	-0,022%
10%	10,004%	0,036%	9,998%	0,04%	-0,006%
16%	15,834%	0,019%	15,822%	0,022%	-0,012%

Tab. 4-6: Ergebnis der Vergleichsmessungen auf zwei baugleichen Trocknungswaagen

Aus diesen Ergebnissen geht klar hervor, dass die als Gerät B bezeichnete Trocknungswaage systematisch kleinere Werte anzeigt als das Vergleichsgerät. Die Abweichungen nehmen für alle drei untersuchten Feuchteniveaus Werte an, die kleiner $\pm 0,03\%$ sind und somit im Bereich der natürlichen Streuung liegen.

Beide Messgeräte dürfen daher nebeneinander benutzt werden.

4.1.4.4. Vergleich mit Arzneibuchmethode

Bei der in den vorangegangenen Abschnitten festgelegten Referenzmethode handelt es sich um eine individuell entwickelte Methode. Ein Vergleich mit der Trockenschrankmethode, die von verschiedenen Arzneibüchern empfohlen wird (siehe Tabelle 4-7), soll zeigen, inwiefern sich die mit unterschiedlichen Methoden erzielten Ergebnisse von einander unterscheiden.

Zu diesem Zweck wurden jeweils 10 Stichproben von Kalibriermustern mit einer Feuchte von ca. 4%, 9% und 17% mit beiden Verfahren untersucht. Die eingewogene Probenmenge betrug in allen Fällen 10g.

festgelegte Methode (Trocknungsgwaage)	Temperatur = 110°C Trocknungszeit = 30 Minuten
Arzneibuchmethode (Trockenschrank)	<u>Pharmacopoea Europea 5 (2005):</u> Temperatur = 100 - 105°C Trocknungszeit = 180 Minuten <u>USP NF23 (2005):</u> Temperatur = 105°C Trocknungszeit = 180 Minuten

Tab. 4-7: Vergleich von Einstellungen zur Vermessungen von mikrokristalliner Zellulose

Die Ergebnisse belegen, dass die Feuchtwerte, welche mit der Trocknungsgwaage erzielt wurden, durchschnittlich um 0,09% (absolut) größer sind als die mit der Trockenschrankmethode erzielt wurden. Diese Abweichung ist (vergleiche Tab. 4-8) von der Probenfeuchte unabhängig. Neben dem Mittelwert aus den jeweils 10 Wiederholungsmessungen wird auch die Standardabweichung aufgeführt. Demnach zeigen die mit der Trockenschrankmethode erhaltenen Messwerte eine unwesentlich größere Streuung. Die Standardabweichung steigt mit zunehmender Probenfeuchte. Bei beiden Methoden hängt dies mit der zunehmenden Inhomogenität der präparierten Pulverprobenansätze zusammen.

Probenfeuchte	Methode	
	Trockenschrank (105°C, 180min)	Trocknungsgwaage (110°C, 30min)
4%	3,98 ± 0,03%	4,09 ± 0,01%
9%	8,53 ± 0,05%	8,64 ± 0,03%
17%	17,26 ± 0,06%	17,33 ± 0,06%

Tab. 4-8: Vergleich Referenz- und Arzneibuchmethode

Der Unterschied zwischen den beiden Methoden hängt mit dem unterschiedlichen Energieeintrag zusammen. Innerhalb kurzer Zeit erfährt die Probe auf der Trocknungsgwaage durch die Halogenlampe mehr Wärmeenergie als eine vergleichbare Probe im Trockenschrank. Aus diesem Grund dauert die Feuchtemessung nach der Trockenschrankmethode in der Regel deutlich länger.

4.1.5. Zusammenfassung und Diskussion

Bei der Festlegung der Referenzmethode sind mehrere Aspekte zu beachten: Neben der Messdauer wird das Ergebnis maßgeblich von der gewählten Temperatureinstellung beeinflusst. Während bei einer zu niedrig gewählten Temperatur die Probenfeuchte nur unvollständig erfasst wird, besteht bei einer zu hohen Temperatur die Gefahr einer Zersetzung. Im Fall der mikrokristallinen Zellulose ist die Wahl einer ausreichenden Temperatur besonders wichtig, denn sie enthält unterschiedlich stark gebundene Wassermoleküle, die erst ab einer bestimmten Temperatur abgegeben werden. Ab welcher Temperatur eine Zersetzung der Probe einsetzt, wurde nicht bestimmt. Eine stärkere Veränderung der Probenfarbe bei Temperaturen größer als 140°C wird aber als Hinweis darauf gewertet.

Die Standardeinstellung, mit der die Feuchtemuster vermessen werden, ist eine Trocknungstemperatur von 110 °C und eine feste Messdauer von 30 Minuten. Diese Standardeinstellung ist auf die Modellsubstanz mikrokristalline Zellulose optimiert.

Kürzere Messzeiten als 30 Minuten sind bei Proben, deren Feuchten im gesamten untersuchten Feuchtebereich zwischen 0 und 20 % liegen, nicht sinnvoll. Trocknungstemperaturen oberhalb 110 °C verkürzen die notwendige Messzeit nur unwesentlich und haben eine geringere Reproduzierbarkeit.

Durch Langzeitmessungen wurde bestätigt, dass bereits nach 30 Minuten ein Messwert erhalten wird, der nur unwesentlich von dem Langzeitmesswert nach 8 Stunden abweicht. Das bedeutet nicht, dass die Erfassung des in der Probe enthaltenen Wassers bei der Standardeinstellung zu 100 % vollständig ist, da bei der Modellsubstanz MCC einige Wassermoleküle stärker gebunden vorliegen und diese erst bei höheren Temperaturen als 110 °C quantitativ freigesetzt werden können. Als Kriterium für die Beurteilung der Güte eines Messwerts wird der Schwerpunkt nicht auf die Vollständigkeit der Messung, sondern auf die Reproduzierbarkeit gelegt.

Auch die Bestimmung der Wiederfindungsrate ergab, dass mittels dieser Konfiguration das in der Probe enthaltene Wasser nahezu quantitativ erfasst wird.

Weitere Ergebnisse zeigten, dass die eingewogene Probenmenge nur einen vernachlässigbaren Einfluss auf den bestimmten Feuchtwert hat, sofern die Einwaage nicht um mehr als 0,5 bis 1 g schwankte.

Da mit den beiden verfügbaren, baugleichen Messgeräten nahezu gleiche Ergebnisse erzielt werden, ist es möglich beide Geräte parallel einzusetzen.

Im Rahmen von Reproduzierbarkeitsmessungen konnte eine durchschnittliche Standardabweichung von 0,02 bis 0,04 % je nach untersuchter Probenfeuchte ermittelt werden. Unter Einbeziehung eines zweiten baugleichen Gerätes erhöht sich die Streuung auf 0,03 bis 0,06 %.

Mit zunehmender Probenfeuchte erhöht sich die Streuung der gemessenen Trocknungsverluste geringfügig. Diese beobachtete Zunahme der Ungenauigkeit kann nicht allein auf das Messgerät zurückgeführt werden, sondern ist vielmehr ein Ausdruck dessen, dass mit zunehmender Feuchte eine gleichmäßige Verteilung des Wassers bei der Herstellung der Feuchtemuster schwieriger ist.

Eines der Ziele dieser Arbeit ist die Untersuchung der Genauigkeit der Mikrowellen-Resonanzspektroskopie. Daher muss die notwendige Referenzmethode bezüglich der Genauigkeit höchsten Ansprüchen genügen. Die Halogen-Trocknungswaage gewährleistet als Referenzmethode die Vermessung von Kalibriermustern mit einem großen Maß an Reproduzierbarkeit und ist für die gestellten Anforderungen besser geeignet als die Karl-Fischer-Titration oder die Trockenschrankmethode.

4.2. Grundlegende Untersuchungen zum Feuchtemesssystem

Zur Charakterisierung des Messsystems wird in diesem Teil der Arbeit untersucht, welche Parameter die Feuchte-Messung beeinflussen und wie groß dieser Einfluss tatsächlich ist.

Dabei werden folgende Faktoren betrachtet:

- I.) Messgröße ($F(y)$ -Wert, A -Wert, B -Wert)
- II.) Identität
- III.) Rohstoff-Sorte
- IV.) Probenalter
- V.) Temperatur
- VI.) Schüttdichte
- VII.) Füllungsgrad

Um die Ergebnisse miteinander vergleichen zu können, werden alle notwendigen Versuche mit derselben Substanz durchgeführt. Aus praktischen Gründen werden zunächst Untersuchungen zu I.) sowie II.) durchgeführt, bevor in Abschnitt 4.2.2 die Modellsubstanz festgelegt wird.

Zusätzlich wird untersucht, welche Vor- und Nachteile die drei möglichen Messgrößen $F(y)$, A -Wert und B -Wert für die Feuchtemessung bieten. Insbesondere soll geklärt werden, inwiefern sich diese drei Größen bezüglich des Kurvenverlaufs unterscheiden und in welchen Fällen die Verwendung sinnvoll ist. Diese Untersuchungen werden aus praktischen Gründen zusammen mit dem Einfluss der Substanzidentität in Abschnitt 4.2.1 behandelt.

4.2.1. Einfluss von Substanz-Identität und Messgröße

Da nicht nur das dielektrische Verhalten des Feststoffes substanzspezifisch ist, sondern auch Art und Stärke, mit der die Wassermoleküle gebunden sind, ist davon auszugehen, dass sich verschiedene Substanzen bezüglich des Verlaufs ihrer Kalibrierkurven unterscheiden.

In diesem Abschnitt werden verschiedene Substanzen untersucht mit dem Ziel, in Abschnitt 4.2.2 eine Modellsubstanz auszuwählen, anhand derer die grundlegenden Eigenschaften des Messsystems untersucht werden. Eine denkbare Anwendung für die Mikrowellen-Resonanzspektroskopie im Bereich der pharmazeutischen

Technologie ist die Inprozess-Kontrolle im Rahmen von Granulier-Verfahren als Teil der Herstellung von Tabletten. Für die nachfolgenden Untersuchungen wurden daher Substanzen ausgewählt, die häufig in Tabletten-Formulierungen Verwendung finden. Eine Übersicht der verwendeten Substanzen gibt Abb. 4-9.

Calciumdiphosphat, wasserfrei
α -Laktose Monohydrat, kristallin
α -Laktose Monohydrat, granuliert
Maisstärke, nativ
Maiststärke, vorverkleistert
Natriumcarboxymethylstärke
Maltodextrin
Mannitol
Sorbitol
Zellulose, nativ (gepulvert)
Zellulose, mikrokristallin

Abb. 4-9: Übersicht der verwendeten Substanzen

Gleichzeitig soll der Focus auf dem Verhalten der drei möglichen Messgrößen liegen. Geeignete Darstellungen sollen die Vor- und Nachteile sowie die Grenzen der Verwendbarkeit zeigen

4.2.1.1. Mikrowellen-Feuchtemesswert Diagramme

Bei diesen Vorversuchen wurden von allen Substanzen unterschiedlich feuchte Muster angefertigt, indem jeweils ca. 15g Substanz in einer Reibschale mit aufgesprühtem Wasser verarbeitet wurde. Direkt nach der Herstellung dieser Proben wurden sie mit dem Mikrowellen-Feuchtemessgerät im Röhren-Sensor vermessen; anschließend wurden die Referenz-Feuchtwerte mit der Trocknungswaage bei geeigneten Einstellungen ermittelt (siehe dazu Tabelle 3-4 in Abschnitt 3.2.2.1.2).

Vergleicht man die Ergebnisse verschiedener Hilfsstoffe (\rightarrow Abb. 4-10) so zeigen die aufgenommenen $F(y)$ -Werte deutlich abweichende Kurven-Verläufe. Dabei unterscheiden sich die gemessenen $F(y)$ -Werte auch in der Größenordnung. Während in den meisten Fällen ein stetiger Anstieg zu beobachten ist, zeichnen sich die Zellulose-Kurven durch ein ausgeprägtes Maximum aus. Ein solcher Kurvenverlauf ist problematisch, da einem Mikrowellen-Messwert zwei unterschiedliche Feuchtwerte zugeordnet werden können.

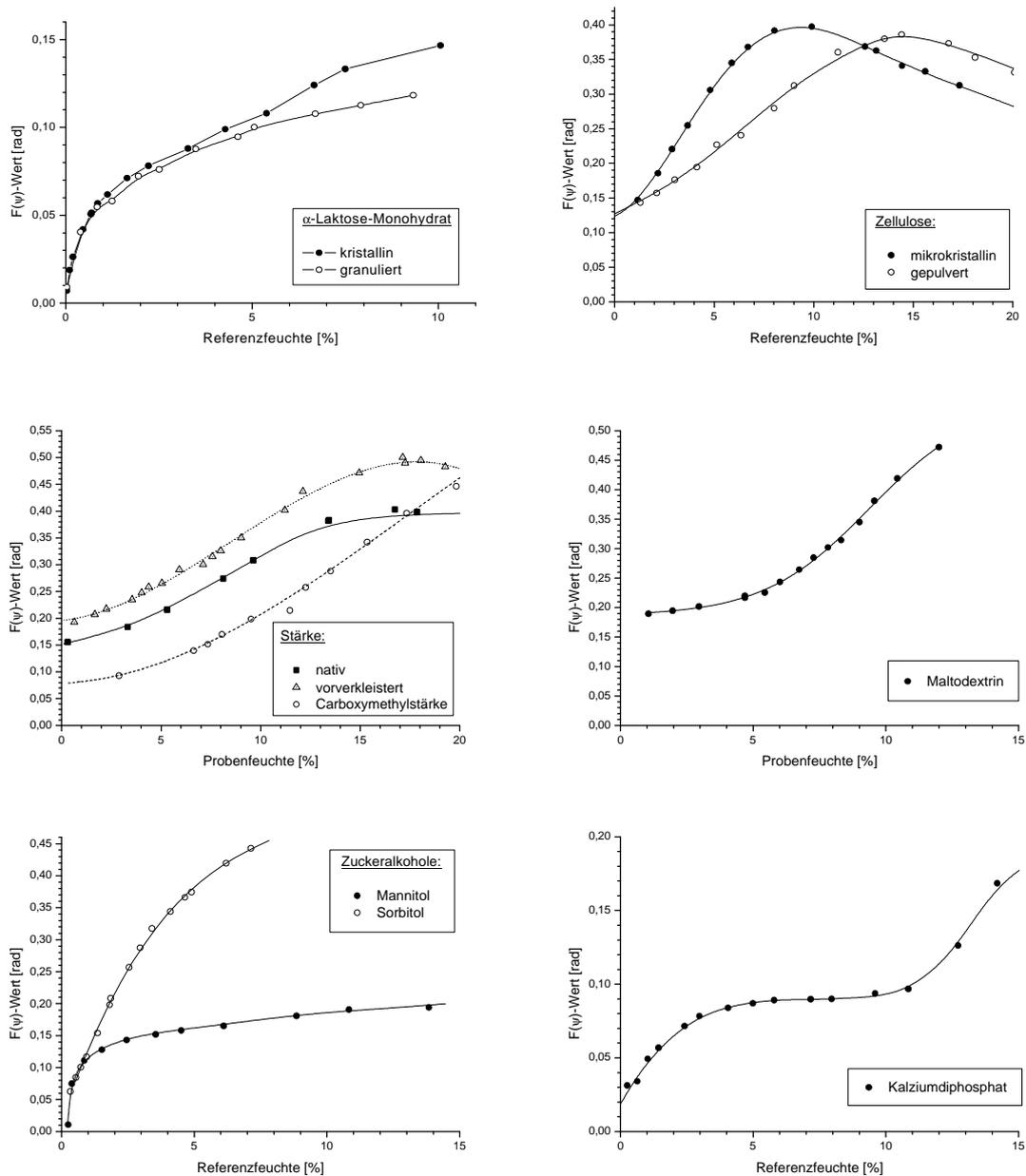


Abb. 4-10: substanzspezifisches Verhalten von $F(\psi)$ -Kurven verschiedener Tablettier-Hilfsstoffe

Trotz gleicher chemischer Summenformel unterscheiden sich Mannitol und Sorbitol deutlich. Das hygroskopische Sorbitol zeigt einen stärker ausgeprägten Anstieg der Messwerte und lässt sich ab einer bestimmten Feuchte mit dem Mikrowellen-Feuchtemesssystem nicht mehr vermessen.

Es ist klar ersichtlich, dass sich unterschiedliche Qualitäten der gleichen Substanzen in ihrem Kalibrierverhalten unterscheiden. Auf diesen Aspekt wird ausführlicher in Abschnitt 4.2.3 eingegangen.

4.2.1.2. A-Wert und B-Wert Diagramme

Genau so, wie sich die in dem vorangegangenen Abschnitt diskutierten Substanzen bezüglich ihrer $F(y)$ -Werte unterscheiden, so zeigen auch die korrespondierenden A-Wert-Kurven abweichende Kurvenverläufe. Allerdings kann festgestellt, dass nahezu alle A-Wert-Kurven – bis auf die von nativer Maisstärke – einen stetigen Verlauf aufweisen (siehe Abbildung 4-11).

Im Vergleich zu den Mikrowellen-Feuchtemesswerten, lassen sich Ausgleichskurven durch Polynome ersten, zweiten oder dritten Grades ausdrücken, was bei den $F(y)$ -Kurven nur in einigen Fällen möglich ist. Somit besteht ein deutlich einfacherer Zusammenhang zwischen der Probenfeuchte und dem gemessenen A-Wert als zwischen der Feuchte einer Probe und dem bestimmten $F(y)$ -Wert.

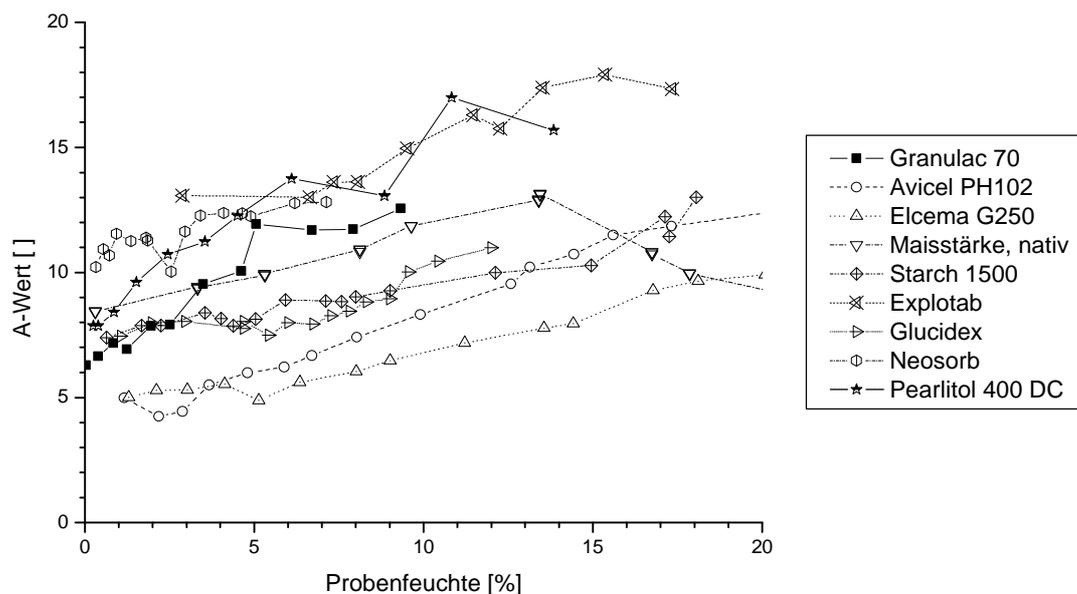


Abb. 4-11: aufgenommene A-Wert – Kurven verschiedener Hilfsstoffe

Wie bereits in Abschnitt 4.2.1.1 diskutiert ist die Eindeutigkeit und Genauigkeit der Messwerte bei bestimmten Substanzen je nach Feuchtebereich schwierig, wenn der Feuchtemessung ausschließlich der Mikrowellen-Feuchtemesswert als Kalibrierwert zu Grunde liegt. Daher stellt der A-Wert aufgrund seines günstigen Kurvenverlaufs eine Alternative dar (siehe Abb. 4-12).

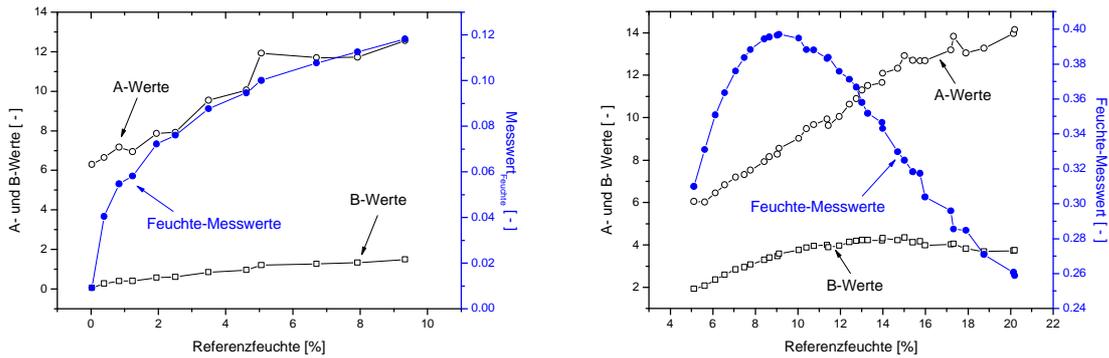


Abb. 4-12: unterschiedlicher Verlauf von $F(\psi)$ -, A-Wert- und B-Wert-Kurven am Beispiel von α -Laktose-Monohydrat (links) und mikrokristalliner Zellulose (rechts)

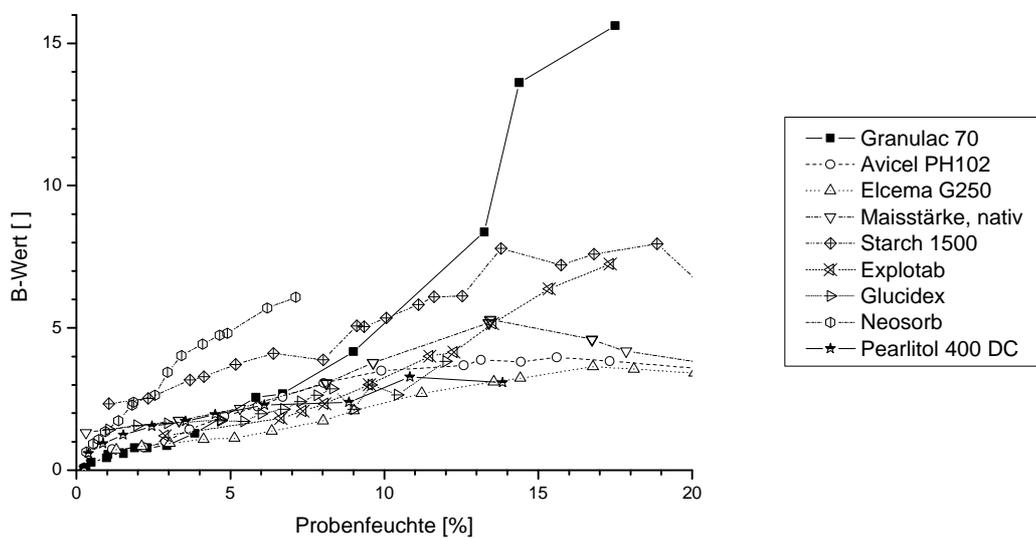


Abb. 4-13: aufgenommene B-Wert – Kurven verschiedener Hilfsstoffe

Die Verwendung des *B-Werts* (siehe dazu Abb. 4-13) hingegen bringt keinen zusätzlichen Vorteil; die B-Wert – Kurven zeichnen sich bei den meisten der untersuchten Rohstoffe durch einen stetigen Anstieg aus (Ausnahme native und vorverkleisterte Stärke, mikrokristalline Zellulose), allerdings ist die Steigung im Vergleich zu den A-Wert – Kurven über weite Abschnitte deutlich niedriger. Bei Verwendung als Kalibrierwert (statt des $F(y)$ - oder *A-Wertes*) führt dieses Verhalten zu einer vergleichsweise geringen Empfindlichkeit (siehe dazu auch Abschnitt 4.3.2). Die *B-Wert* Kurven haben zudem häufig einen ähnlichen Verlauf wie die korrespondierenden $F(y)$ -Kurven. Einen direkten Vergleich aller drei möglichen Messgrößen gibt Abb. 4-12 am Beispiel von Laktose und mikrokristalliner Zellulose.

4.2.1.3. Zusammenfassung Einfluss von Substanz-Identität und Messgröße

Der Verlauf von Kalibrierkurven ist substanzspezifisch, einige Substanzen wie beispielsweise mikrokristalline Zellulose zeigen problematische Kurvenverläufe (Extremwerte; stellenweise sehr niedrige Steigung).

Obwohl der Mikrowellen-Feuchtemesswert $F(\mathbf{y})$ mit dem A - und dem B -Wert direkt zusammenhängt (siehe 2.2.6), unterscheiden sich diese Messwert-Größen in den Dimensionen, die sie annehmen können: während die $F(\mathbf{y})$ - und auch die B -Werte zwischen 0 und 0,5 liegen, kann der A -Wert zwischen 0 und 18 betragen und liegt somit je nach Probenfeuchte fast eine Zehnerpotenz höher, als die beiden anderen Messgrößen.

A -Wert-Kurven liefern wertvolle Zusatz-Informationen und können möglicherweise auch bei Vorliegen problematischer $F(\mathbf{y})$ -Kurvenverläufe eine Feuchtemessung ermöglichen.

4.2.2. Auswahl der Modellsubstanz

4.2.2.1. Anforderungen

Der Hilfsstoff sollte eine möglichst breite Anwendung finden, dies wurde bereits bei der Vorauswahl (→Abschnitt 4.2.1) berücksichtigt. Es sollte sich auch um eine Substanz handeln, die einen größeren Anteil in üblichen Tabletten-Formulierungen aufweist (min. 10 bis 20%), da ein Hilfsstoff, welcher nur in sehr geringen Mengen verwendet wird, möglicherweise keinen wesentlichen Effekt auf die dielektrischen Eigenschaften der gesamten Formulierung besitzt.

Von großer Bedeutung ist, dass sich der betreffende Stoff auch bei hohem Wassergehalt gut verarbeiten lässt, dazu zählen ein gutes Fließverhalten sowie geringe Kleb-Eigenschaften. Ersteres ist besonders wichtig für die gleichförmige Befüllung der Probengefäße. Durch die günstigen Eigenschaften soll die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse gewährleistet werden.

4.2.2.2. Festlegen der Modellsubstanz

Zur Modellsubstanz wird mikrokristalline Zellulose (Vivapur 12) bestimmt, da alle genannten Anforderungen erfüllt werden.

Vivapur 12 weist eine mittlere Korngröße von 150 μm auf, und zeigt deshalb ein entsprechend gutes Fließvermögen. Besonders vorteilhaft ist, dass Vivapur 12 bis zu einem Wassergehalt von 20% noch weitestgehend fließfähig ist.

Ein anderer entscheidender Grund ist der interessante – gleichzeitig aber auch problematische – Kurvenverlauf des Mikrowellen-Feuchtemesswerts $F(y)$, der dazu führt, dass die Messung in bestimmten Feuchtebereichen keine eindeutigen Ergebnisse liefert.

4.2.3. Einfluss der verwendeten Sorte einer Substanz

4.2.3.1. Allgemeines

In Abschnitt 4.2.1.1 wurde beschrieben, dass Kalibrierkurven von Granulac 70 sowie Tablettose 70 einen leicht abweichenden Verlauf aufweisen (vergleiche Abb. 4-9). In beiden Fällen handelt es sich um α -Laktose-Monohydrat. Während Granulac 70 durch Kristallisation aus der Mutterlauge und anschließende Siebung gewonnen wird, entsteht Tablettose 70 durch Feuchtgranulation mit Wasserdampf. Beide Substanzen sind grobkörnig.

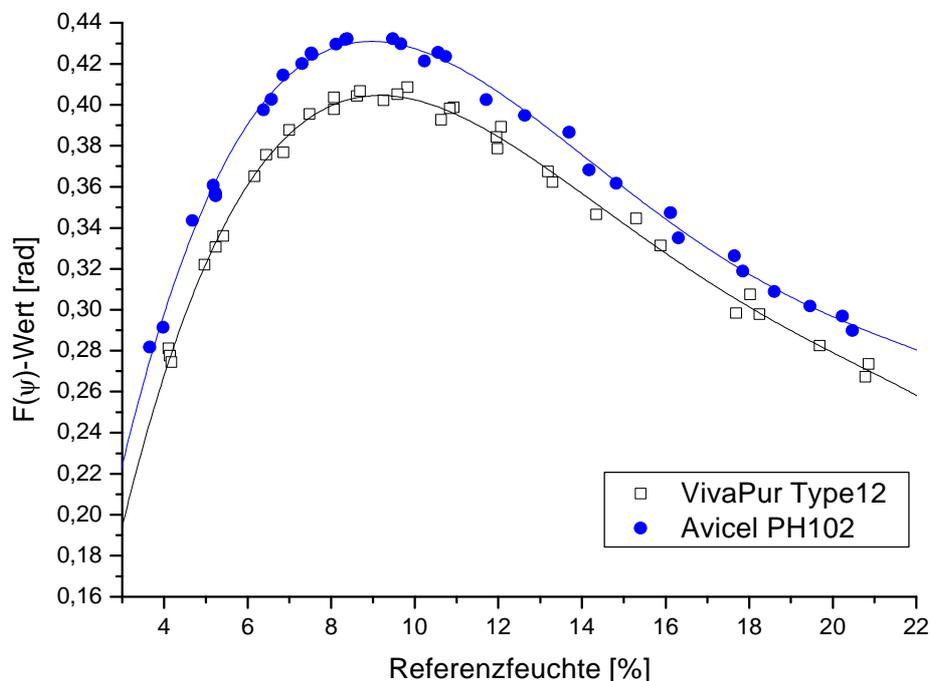


Abb. 4-14: Abweichender Verlauf von Kalibrierkurven am Beispiel von Avicel PH 102 und Vivapur 12

4.2.3.2. Vorversuch

Um zu überprüfen, ob tatsächlich die Qualität einer Substanz ihr Kalibrierverhalten bestimmt, wurde in einer Versuchsreihe Feuchtemuster von Vivapur Type 12 und Avicel PH 102 miteinander verglichen. Abb. 4-14 zeigt, dass beide Substanzen den gleichen charakteristischen Verlauf aufweisen. Die Avicel-Kurve liegt über den gesamten Feuchtebereich grundsätzlich oberhalb der Vivapur-Kurve. Die verwendete Substanz hat also Einfluss auf die Kalibrierung und damit auf das Ergebnis.

4.2.3.3. Versuchs-Durchführung

Zur weitergehenden Untersuchung wurden in einer größeren Versuchsreihe Feuchtemuster von 9 verschiedenen Sorten mikrokristalliner Zellulose vermessen und Kalibrierkurven erstellt. Die verwendeten Sorten unterscheiden sich bezüglich Korngröße, Partikeldichte und dem Hersteller (vergleiche Abb. 4-15).

Von jeder Substanz wurden Kalibriermuster mit einer Ansatzgröße von 50g auf 11 verschiedenen Feuchteniveaus im Bereich von ca. 4% (Rohware) bis ca. 20% angefertigt und Kalibrierkurven der zugehörigen $F(y)$ - und A -Werte aufgezeichnet. Die betreffenden Kurven entstanden jeweils auf der Basis von 3 Stichproben je Muster, welche jeweils 3-fach vermessen worden sind.

Zur weiteren Klärung von abweichenden Kurvenverläufen, wurde neben der Berechnung der tatsächlichen Schüttdichte im Probengefäß, zusätzlich eine Partikelgrößen-Analyse mittels Laser-Beugungs-Spektroskopie durchgeführt und die Kristallinität mit Hilfe der Röntgen-Diffraktometrie untersucht. Die Schüttdichte errechnet sich als Quotient aus Pulvermasse und bekanntem Volumen des Probengefäßes.

Rohstoffe gleicher mittlerer Korngröße und unterschiedlichem Hersteller

- o Avicel PH102 ($\varnothing = 100 \mu\text{m}$)
- o Vivapur Type 102 ($\varnothing = 100 \mu\text{m}$)
- o Microcel MC-102 SP ($\varnothing = 100 \mu\text{m}$)

Rohstoffe gleichen Herstellers mit unterschiedlicher mittlerer Korngröße

- o Vivapur Type 105 ($\varnothing = 20 \mu\text{m}$)
- o Vivapur Type 101 ($\varnothing = 50 \mu\text{m}$)
- o Vivapur Type 102 ($\varnothing = 100 \mu\text{m}$)
- o Vivapur Type 12 ($\varnothing = 150 \mu\text{m}$)
- o Vivapur Type 200 ($\varnothing = 190 \mu\text{m}$)

Rohstoffe gleichen Herstellers und mittlerer Korngröße aber unterschiedlicher Schüttdichte

- o Vivapur Type 101 ($\varnothing = 50 \mu\text{m}$; 0,29-0,34 g/ml)
- o Vivapur Type 301 ($\varnothing = 50 \mu\text{m}$; 0,35-0,46 g/ml)
- o Vivapur Type 102 ($\varnothing = 100 \mu\text{m}$; 0,30-0,37 g/ml)
- o Vivapur Type 302 ($\varnothing = 100 \mu\text{m}$; 0,37-0,48 g/ml)

Abb. 4-15: Übersicht der untersuchten Substanzen

4.2.3.4. Ergebnisse

4.2.3.4.1. $F(\psi)$ -Kurven

Die aufgenommenen $F(\psi)$ -Kalibrierkurven zeigen erwartungsgemäß den für mikrokristalline Zellulose charakteristischen Verlauf, unterscheiden sich aber in der Höhe (siehe Abb. 4-16).

Dabei fällt auf, dass bis auf Avicel PH 102 und Vivapur 301 alle Kurven einen ähnlichen Verlauf zeigen und sich nur in ihrer vertikalen Lage unterscheiden. Es ist ein klarer Zusammenhang zwischen Lage der $F(\psi)$ -Kurven und der zugehörigen Partikelgröße erkennbar. Während Substanzen mit kleinen Partikelgrößen wie zum Beispiel Vivapur 105 ($\varnothing = 20 \mu\text{m}$) und Vivapur 101 ($\varnothing = 50 \mu\text{m}$) im Bereich größerer Werte liegen, sind die gröberen Qualitäten wie Vivapur 12 ($\varnothing = 150 \mu\text{m}$) und Vivapur 200 ($\varnothing = 190 \mu\text{m}$) im Bereich kleinerer Werte zu finden.

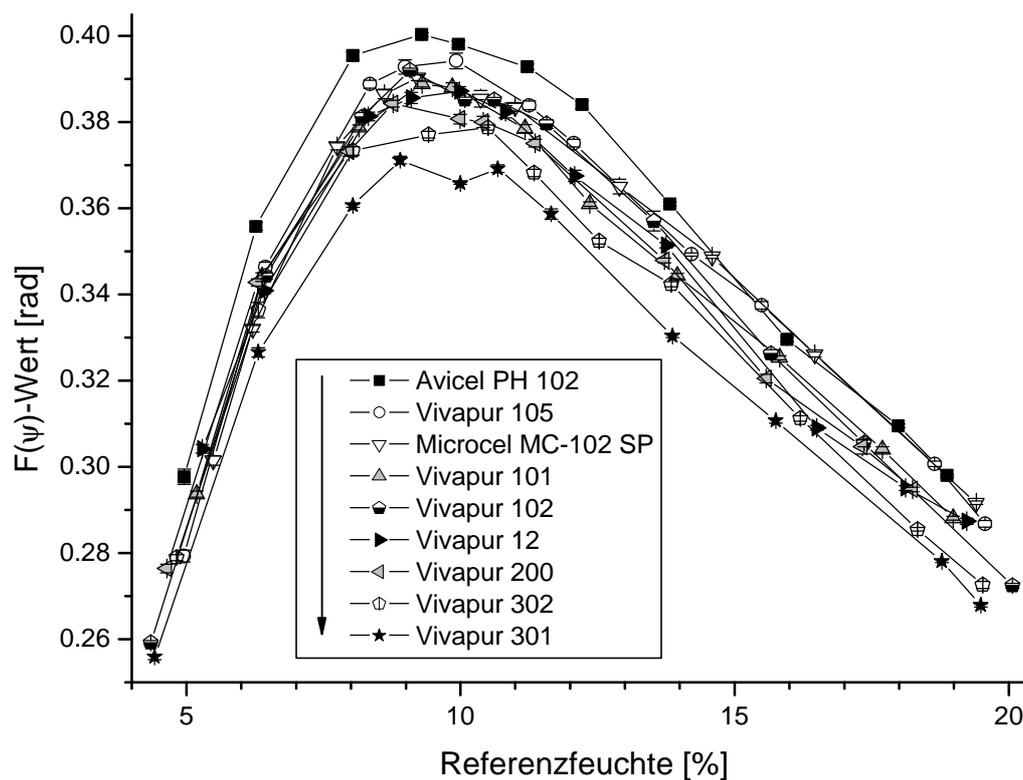


Abb. 4-16: Vergleich verschiedener MCC-Qualitäten anhand der $F(\psi)$ -Werte (Fehlerbalken entsprechen der Standardabweichung aus drei Stichproben)

Nicht in dieses Schema passen die Substanzen mit einer erhöhten Schüttdichte (\rightarrow Vivapur 301, Vivapur 302) sowie die Rohstoffe mit einer mittleren Partikelgröße von $100\mu\text{m}$, welche von anderen Herstellern als die der Marke Vivapur[®] angeboten werden. Auch wenn die beiden zuerst genannten Rohstoffe mit $100\mu\text{m}$ eine geringere durchschnittliche Partikelgröße aufweisen als zum Beispiel Vivapur 12 mit $150\mu\text{m}$ und Vivapur 200 mit $190\mu\text{m}$, so scheint doch die vergleichsweise hohe Partikeldichte in kleineren $F(\mathbf{y})$ -Werten zu resultieren.

Warum Microcel 102 SP und Avicel PH 102 einen abweichenden Verlauf aufweisen, kann mit der Partikelgröße nicht geklärt werden. Die Kurven von Vivapur 102, Vivapur 101 und Microcel 102 SP liegen sehr nah beieinander. Daher erlaubt die Messunsicherheit hier keine exakte Einordnung, sodass die Reihenfolge der Kurven eher als Tendenz aufgefasst werden kann. Avicel PH 102 und Vivapur 301 weichen jedoch zu deutlich von den anderen Kurven ab, als dass dieses Verhalten mit der grundsätzlich vorhandenen Streuung der Messwerte erklärbar ist.

4.2.3.4.2. A-Wert-Kurven

Da der Mikrowellen-Feuchtemesswert $F(\mathbf{y})$ direkt vom *A-Wert* abhängt, ist zu erwarten, dass auch diese Messgröße eine Abhängigkeit von der verwendeten Sorte einer Substanz zeigt.

Die Kalibrierkurven auf der Grundlage der *A-Werte* zeigen gemäß Abb. 4-17 eine Abhängigkeit von der verwendeten Substanz, allerdings fällt im Vergleich zu Abb. 4-20 auf, dass die Unterschiede zwischen den Kurven durch die größeren Abstände viel deutlicher sind. Auch in diesem Fall zeigt sich ein klarer Zusammenhang zwischen der Partikelgröße und der Abfolge der zugehörigen Kalibrierkurven. Im Unterschied zu den $F(\mathbf{y})$ -Kurven ist bei den *A-Werten* eine direkte Proportionalität zwischen der Reihenfolge und der Partikelgröße erkennbar, die Abfolge der $F(\mathbf{y})$ -Kurven ist dagegen im weitesten Sinne direkt proportional zur Schüttdichte. Wie bereits bei den $F(\mathbf{y})$ -Werten beobachtet zeigen auch die *A-Werte* der beiden Substanzen Vivapur 301 und 302 ein leicht abweichendes Verhalten, welches auf deren spezielle Partikeldichte zurückzuführen ist.

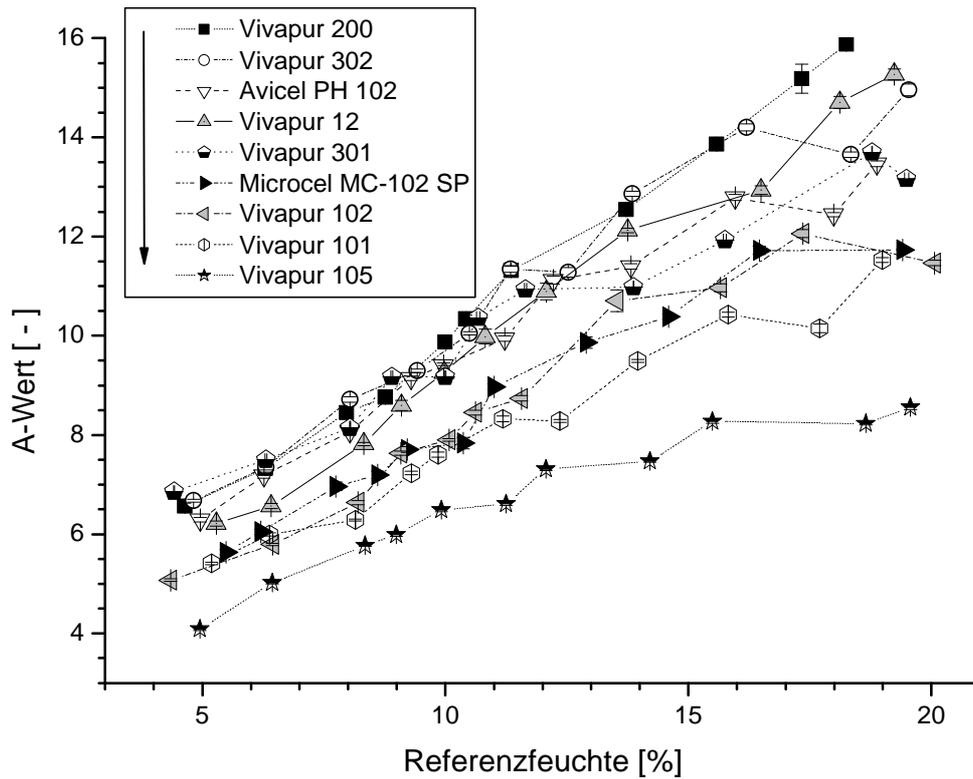


Abb. 4-17: Vergleich verschiedener MCC-Qualitäten anhand der A-Werte [Fehlerbalken entsprechen der Standardabweichung aus drei Stichproben]

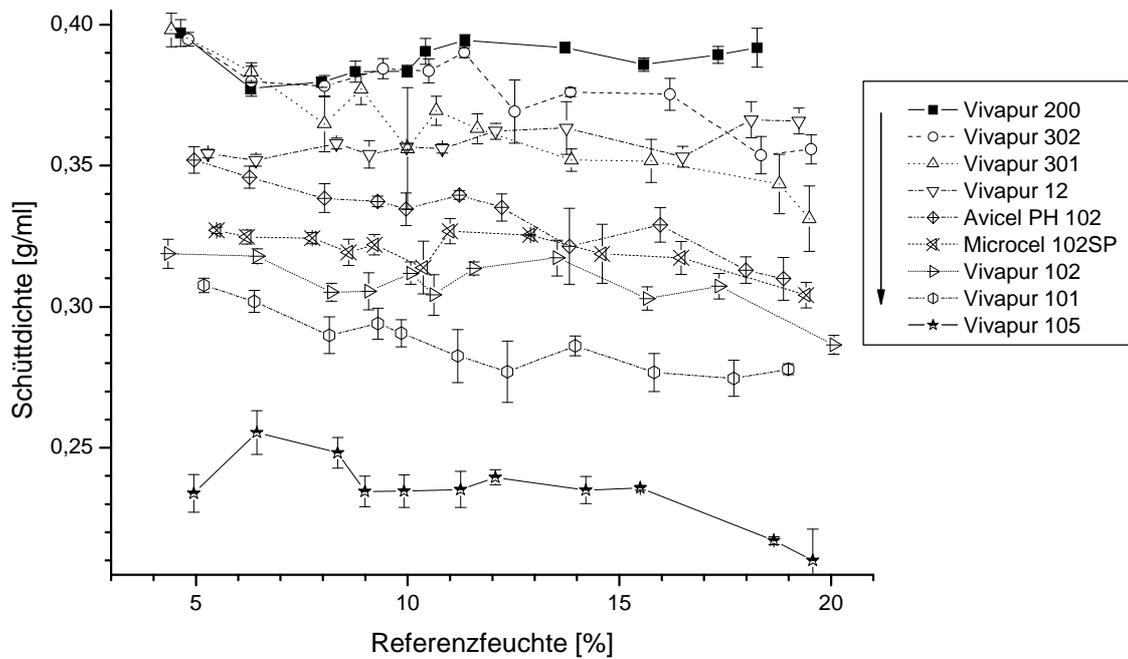


Abb. 4-18: Vergleich verschiedener MCC-Qualitäten anhand der Schüttdichte [Fehlerbalken entsprechen der Standardabweichung aus drei Stichproben]

4.2.3.4.3. Auswertung der berechneten Schüttdichte

Die Schüttdichte der hergestellten Feuchtemuster zeigt eine ausgeprägte Korrelation zur betreffenden Korngröße der Rohware. Je kleiner die mittlere Partikelgröße, desto kleiner ist die resultierende Schüttdichte der Probe im Gefäß (vergleiche Abb. 4-18).

4.2.3.4.4. Auswertung der Partikelgrößen-Analyse

Erwartungsgemäß zeigen die Summenverteilungen aller untersuchten Substanzen (siehe Anhang) deutliche Unterschiede bezüglich des Kurvenverlaufs. Substanzen mit gleicher nomineller Korngröße zeigen dabei mit Ausnahme von Avicel PH 102 einen sehr ähnlichen Verlauf. Sogar Vivapur 301 und Vivapur 302, die aufgrund eines speziellen Herstellungsverfahrens eine erhöhte Partikeldichte aufweisen, zeigen keinen Unterschied in der Korngrößenverteilung.

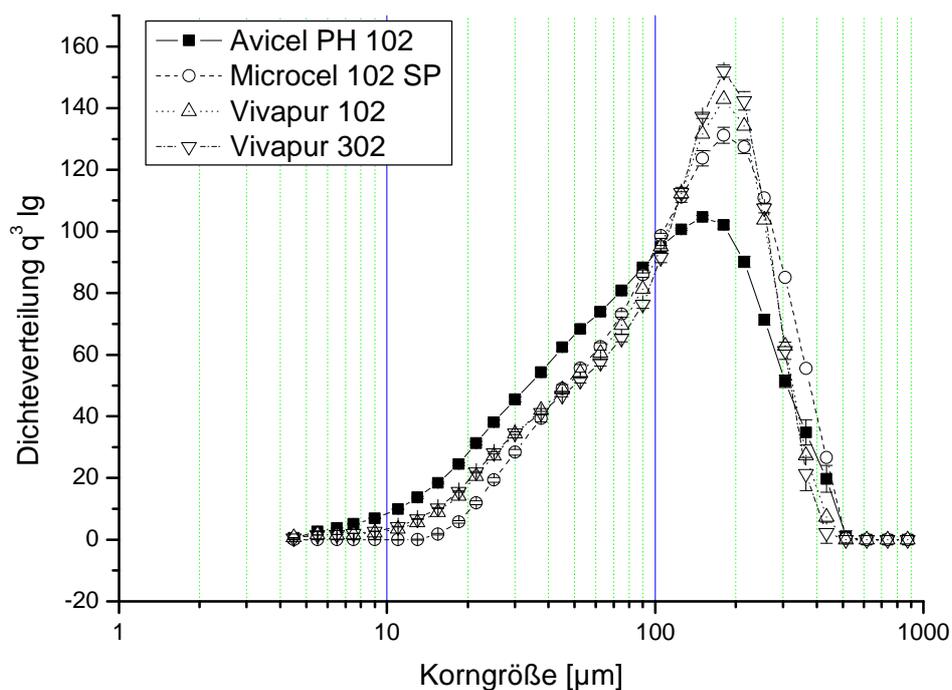


Abb. 4-19: Vergleich der Dichte-Verteilungen der untersuchten Rohstoffe mit einer mittleren Korngröße von 100 µm

Auch bezüglich der Dichteverteilungen (siehe Anhang) zeigen sich klare Unterschiede zwischen den verschiedenen Rohstoff-Qualitäten.

Um das abweichende Verhalten von Avicel PH 102 zu verdeutlichen, wird eine vergleichende Darstellung (Abb. 4-19) zusammen mit Microcel 102, Vivapur 102 und Vivapur 302 angefertigt. Das Maximum der Avicel-Kurve liegt annähernd bei der

selben Korngröße wie das der Kurven von Vivapur 102, Vivapur 302 und Microcel 102. Im Gegensatz zu diesen ist die Kurve deutlich flacher. Das bedeutet, dass Avicel PH 102 bei annähernd gleicher mittlerer Korngröße ein breiteres Spektrum aufweist als die drei anderen Rohstoffe, insbesondere ist der Feinanteil größer.

4.2.3.4.5. Auswertung der Kristallinität

Mikrokristalline Zellulose enthält neben einem kristallinen Anteil immer auch noch amorphe Strukturen. Daher ist es denkbar, dass die beobachteten Unterschiede im Zusammenhang mit einem unterschiedlichen Kristallinitätsgrad stehen.

Die Auswertung der entsprechenden Röntgendiffraktogramme ergibt nur geringfügige Unterschiede zwischen den Substanzen. Beim Betrachten der Abfolge der Substanz-Spektren im gemeinsamen Diagramm (siehe Anhang) zeigt sich eine klare Abhängigkeit von der Korngröße. Substanzen mit einer kleineren Partikelgröße liegen oberhalb derer mit einer größeren.

MCC - Typ	Größe	Kristallinität	Stdabw
Avicel PH 102	100	80,02	0,78
Microcel 102 SP	100	78,39	0,31
Vivapur 102	100	78,52	0,41

Vivapur - Typ	Größe	Kristallinität	Stdabw
105	20	77,99	0,28
101	50	78,41	0,70
102	100	78,52	0,41
12	150	79,06	0,68
200	190	79,13	0,52

Vivapur - Typ	Größe	Kristallinität	Stdabw
101	50	78,41	0,70
301	50	76,58	0,36
102	100	78,52	0,41
302	100	78,34	0,76

Tab. 4-9: Übersicht der bestimmten Kristallinitätsgrade

Der Grad der Kristallinität hingegen steht in einem direkten Verhältnis zur mittleren Partikelgröße (siehe Tab. 4-9). Kleine Partikelgrößen führen zu vergleichsweise kleinen Kristallinitätsgraden. Diese Korrelation gilt streng genommen nur für Substanzen der Marke Vivapur®. Auffällig ist hingegen, dass Avicel PH 102 trotz seiner mittleren Lage (bezüglich der Abfolge im Diagramm) die größte Kristallinität aufweist.

4.2.3.5. Zusammenfassung Einfluss der Rohstoff-Sorte

Es wurde festgestellt, dass sich die Kalibrierkurven unterschiedlicher MCC-Sorten unterscheiden. In den meisten Fällen handelt es sich dabei nur um geringfügige Unterschiede. Allerdings gibt es auch Beispiele wie Avicel PH 102 und Vivapur 301, deren Kurven zu weit voneinander entfernt liegen, als dass dieses Verhalten nur auf die zu berücksichtigende Streuung zurückzuführen ist.

Das Verhalten der Kalibrierkurven auf der Grundlage von *A-Werten* korreliert direkt mit der mittleren Korngröße. Dies trifft auf entsprechende $F(y)$ -Kurven nur teilweise zu, da scheinbar noch andere Faktoren das Messverhalten bestimmen. Einen Hinweis kann die Analyse der Korngrößenverteilung und des Kristallinitätsgrades geben. Beide Analysemethoden zeigen für Avicel PH 102 eine Ausnahmestellung.

Da die Schüttdichte von der Partikelgröße abhängig ist, ergibt sich auch ein direkter Zusammenhang zwischen diesem Parameter und dem Verhalten der $F(y)$ - bzw. der *A-Werte*. Somit ist auch nachvollziehbar, dass Substanzen mit gleicher mittlerer Partikelgröße aber etwas unterschiedlicher Partikeldichte ein abweichendes Verhalten zeigen können.

Die Eigenschaften einer Substanz wie beispielsweise Korngrößenverteilung, Kristallinität oder Größe der spezifischen Oberfläche hängen maßgeblich vom Herstellungsverfahren ab. Selbst wenn zwei Hersteller einen Rohstoff mit gleicher nomineller Korngröße in vergleichbarer Qualität anbieten, so ist grundsätzlich davon auszugehen, dass sich die beiden Stoffe in diesen Eigenschaften unterscheiden.

4.2.4. Einfluss der Füllmenge

4.2.4.1. Allgemeines

Ziel dieser Versuchsreihe, ist es zu untersuchen, ab welchem Grad der Befüllung des Probenröhrchens eine Messung noch sinnvolle Ergebnisse liefert, und inwiefern der bestimmte Feuchtwert davon beeinflusst wird. Darüber hinaus soll geklärt werden, wie groß ein möglicher Fehler ist, der durch ungleichmäßiges bzw. nicht vollständiges Befüllen verursacht wird.

4.2.4.2. Durchführung

Alle Untersuchungen wurden mit mikrokristalliner Zellulose (Vivapur Typ 12) durchgeführt, welche über mehrere Wochen in einer offenen Schale bei Raumbedingungen gelagert worden ist, um Feuchteveränderungen (durch Einwirkung von Raumluft) während der Messung zu minimieren. Bei der „konditionierten“ Substanz handelt es sich um Rohware, die zum Zeitpunkt der Versuchsdurchführung eine Feuchte von 6,38% ($\pm 0,02\%$) angenommen hat.

Von der konditionierten Substanz wurde eine definierte Menge abgewogen, in das Probenröhrchen überführt und zehnmals vermessen. Dabei wurde vor jeder Einzelmessung das Probengefäß gedreht bzw. leicht aufgeschüttelt, damit die Probe gleichmäßig verteilt über die gesamte Länge des Gefäßes vorliegt.

Notiert wurde jeweils der Mikrowellen-Feuchtemesswert $F(y)$ und der vom Messsystem auf der Grundlage einer vorliegenden Kalibrierung (siehe 4.2.6) berechnete Feuchtwert.

Der resultierende Füllungsgrad wird berechnet als relativer Massenanteil der jeweiligen Probenmenge an der größtmöglichen Einwaage, welche bei lockerer, nicht verdichtender Befüllungsweise erzielt werden kann.

4.2.4.3. Ergebnisse

Die Messung ist über einen weiten Bereich der Befüllung grundsätzlich möglich. Sogar wenn das Gefäß zu 5% befüllt ist, weichen die gemessenen Feuchtwerte nicht um mehr als 0,20% (absolut) vom *Vergleichswert** ab (siehe Tab. 4-10). Dieser *Vergleichswert** ist der bei vollständiger Befüllung des Probengefäßes aufgenommene – aus 10 Einzelmessungen berechnete – Mittelwert.

Mit abnehmendem Füllungsgrad nimmt die Streuung der Messwerte deutlich zu (siehe Abb. 4-17). Unterhalb einer Befüllung von 30% beträgt die absolute Standardabweichung für den angezeigten Feuchtwert bereits mehr als 0,05 %.

Auffällig ist nicht nur, dass die vom Messgerät bestimmten Feuchtwerte mit zunehmendem Befüllungsgrad ein Minimum durchlaufen, sondern auch dass die angezeigte Größe entweder grundsätzlich unterhalb (Befüllung bis ca. 75 %) oder oberhalb (Befüllung zwischen 75 und 100%) des *Vergleichswerts** liegt (vergleiche Tab. 4-10).

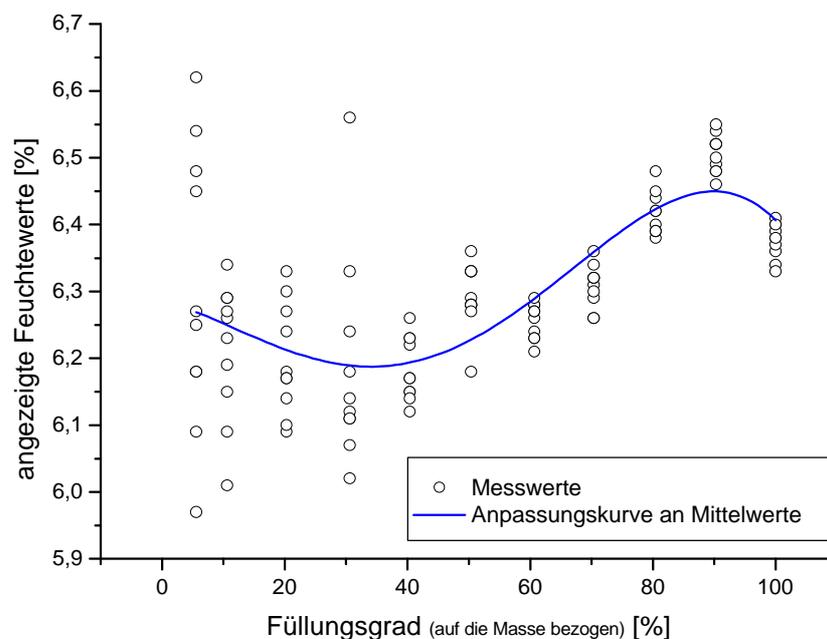


Abb. 4-20: Abhängigkeit der beobachteten Messwert-Streuung vom Befüllungsgrad

Füllungsgrad	F(ψ)		angezeigte Feuchte [%]		
	Mittelwert	Stdabw.	Mittelwert	Stdabw.	Abweichung*
100	0,3405	0,0008	6,38	0,02	---
90,3	0,3444	0,0008	6,51	0,03	+0,13
80,5	0,3417	0,0010	6,42	0,03	+0,04
70,4	0,3385	0,0010	6,31	0,03	-0,07
60,7	0,3368	0,0008	6,26	0,03	-0,12
50,4	0,3380	0,0015	6,29	0,05	-0,09
40,4	0,3345	0,0015	6,18	0,05	-0,20
30,6	0,3352	0,0051	6,21	0,16	-0,17
20,3	0,3350	0,0026	6,20	0,08	-0,18
10,6	0,3355	0,0033	6,21	0,10	-0,17
5,6	0,3380	0,0063	6,30	0,20	-0,08

Tab. 4-10: Abhängigkeit der Feuchtemessung vom Befüllungsgrad (mit "Abweichung*" ist die absolute Differenz des Feuchtwerts vom Vergleichswert* (\rightarrow Füllungsgrad 100) gemeint)

4.2.5. Einfluss des Probenalters

4.2.5.1. Allgemeines

In diesem Abschnitt wird untersucht, inwiefern das Alter einer Probe die Feuchtebestimmung beeinflusst. Es ist denkbar, dass sich die Probe in der Zeit zwischen Herstellung und Vermessung verändert. Veränderungen bezüglich der Wasserbindung haben theoretisch einen direkten Einfluss auf das dielektrische Verhalten, das bei der Feuchtebestimmung mit der Mikrowellen-Resonanzspektroskopie eine zentrale Rolle spielt.

Somit hat dieser Parameter eine wesentliche Bedeutung für die meisten Versuchsreihen dieser Arbeit, da aus praktischen Gründen die Herstellung und die Untersuchung der Kalibriermuster nicht in jedem Fall unmittelbar nacheinander stattfinden.

Ziel ist es daher zu prüfen, ob grundsätzlich feste Lagerungszeiten eines Feuchtemusters vor der Messung einzuhalten ist.

Im Rahmen von Vorversuchen wurde beobachtet, dass an unterschiedlichen Tagen vermessene Stichproben, die dem gleichen Ansatz entnommen worden sind, abweichende Ergebnisse ergaben. Vermutet wird daher eine Verschiebung der Kalibrierkurve in Abhängigkeit von der Lagerungsdauer.

Die beiden im Folgenden dargestellten Versuchsreihen haben unterschiedliche Schwerpunkte. Während bei der ersten der Fokus auf einer längerfristigen Veränderung bis zu einem Monat liegt, stehen bei der zweiten kurzfristige Veränderungen bis zu einer Woche im Vordergrund.

4.2.5.2. Versuchsreihe 1

4.2.5.2.1. Durchführung

Es wurden jeweils 12 Muster mit einer Feuchte von 4 bis 20% im Bohle Mini-Granulierer hergestellt und über 4 definierte Zeiträume (5 Minuten, 1 Stunde, 1 Woche, 4 Wochen) bei 23 °C ($\pm 0,5$ °C) gelagert.

Für jede Lagerungsdauer wurden separate Feuchtemuster angefertigt. Das heißt, dass Proben des gleichen Feuchteniveaus, welche beispielsweise über 5 Minuten und 4 Wochen gelagerten wurden, nicht einem gemeinsamen Ansatz entstammen.

Jede Probe wurde dreimal mit dem Mikrowellen-Feuchtemessgerät vermessen und der Mittelwert für die weitere Auswertung verwendet. Da jede Versuchsreihe dreimal durchgeführt wurde, besteht der gesamte Datensatz aus 144 Einzelwerten.

Der Zeitpunkt „5 Minuten“ wird als Ausgangsstatus unmittelbar nach Herstellung gewertet, weil eine Vermessung der Muster direkt nach der Herstellung aus praktischen Gründen nicht möglich war.

Um eine Veränderung der Probenfeuchte während der Einlagerung zu minimieren, wurden die Proben unmittelbar nach der Herstellung luftdicht in Gefrierbeutel eingeschweißt. Nach Ablauf der jeweiligen Lagerungsdauer wurden die Proben sowohl mit dem Mikrowellen-Feuchtemessgerät als auch mit der Trocknungswaage vermessen. Aus den Ergebnissen wurden Kalibrierreihen erstellt. Da jede Versuchsreihe jeweils dreimal durchgeführt wurde, ergeben sich somit auch jeweils drei Kalibrierreihen für jede Einlagerungszeit. Aus diesen wurde dann noch jeweils eine gemittelte Kurve erstellt.

4.2.5.2.2. Ergebnisse

Gemäß Abb. 4-21 zeigen sich deutliche Unterschiede zwischen den einzelnen Kurven, obwohl der Grundverlauf bei allen Kurven gleich ist. Alle zugrunde liegenden Kalibrierkurven werden im Anhang unter 7.8 dargestellt.

Besonders die nach einer Woche aufgenommene Kurve unterscheidet sich deutlich von den anderen. Auffällig ist auch, dass kein klarer Zusammenhang zwischen Probenalter und Rangfolge im Diagramm erkennbar ist.

Die Vermutung, dass sich die Kalibrierkurve infolge Lagerung systematisch entweder zu kleineren oder größeren Werten verschiebt, kann nicht bestätigt werden. Wenn

die Probenalterung einen Einfluss hätte, dann müsste beispielsweise die nach 4 Wochen aufgenommene Kurve unterhalb der nach 5 Minuten aufgenommenen Kurve liegen. Auch die anderen beiden Kurven lassen keine klare Tendenz erkennen.

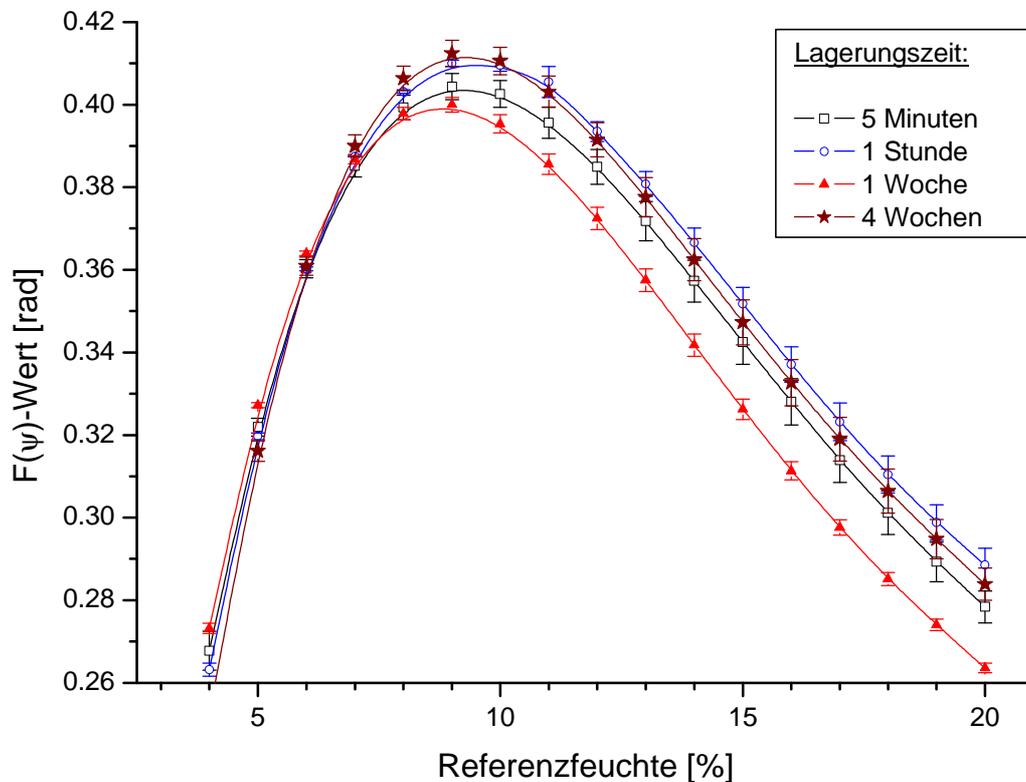


Abb. 4-21: Vergleich der gemittelten Kalibrierkurven nach unterschiedlich langer Lagerungszeit

Wahrscheinlich ist ein anderer Faktor für das obige Ergebnis verantwortlich. Messfehler können ausgeschlossen werden, da jede dargestellte Kurve durch Mittelwertbildung aus jeweils drei Kalibrierkurven entstanden ist. Eine mögliche Ursache ist eine abweichende Raumtemperatur an den Versuchstagen. Die Messungen sind in den Monaten August und September durchgeführt worden, von daher ist es sehr wahrscheinlich, dass die Probentemperatur in dieser Zeit stark geschwankt hat. Um dies zu überprüfen wurden in Abb. 4-22 exemplarisch die $F(y)$ -Werte der Proben mit einer Feuchte von 20,0% gegen die Raumtemperatur aufgetragen, denn im Bereich hoher Feuchten weichen die Kurven am deutlichsten voneinander ab.

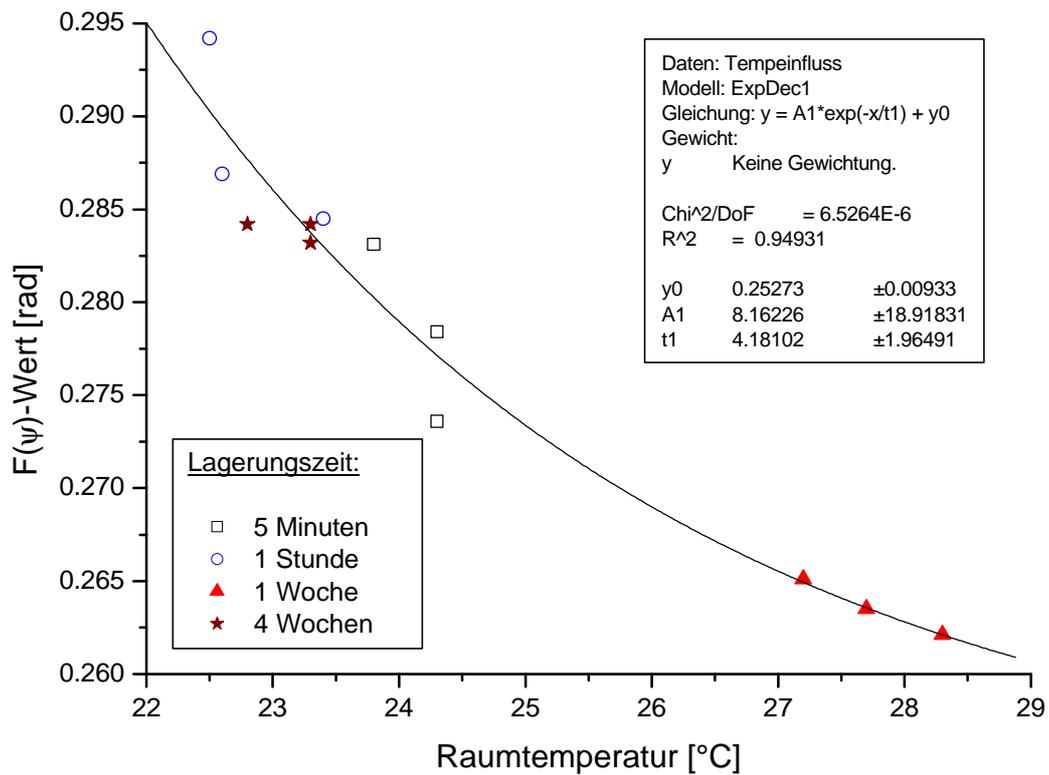


Abb. 4-22: Temperatureinfluss am Beispiel von Proben mit einer Feuchte von 20%

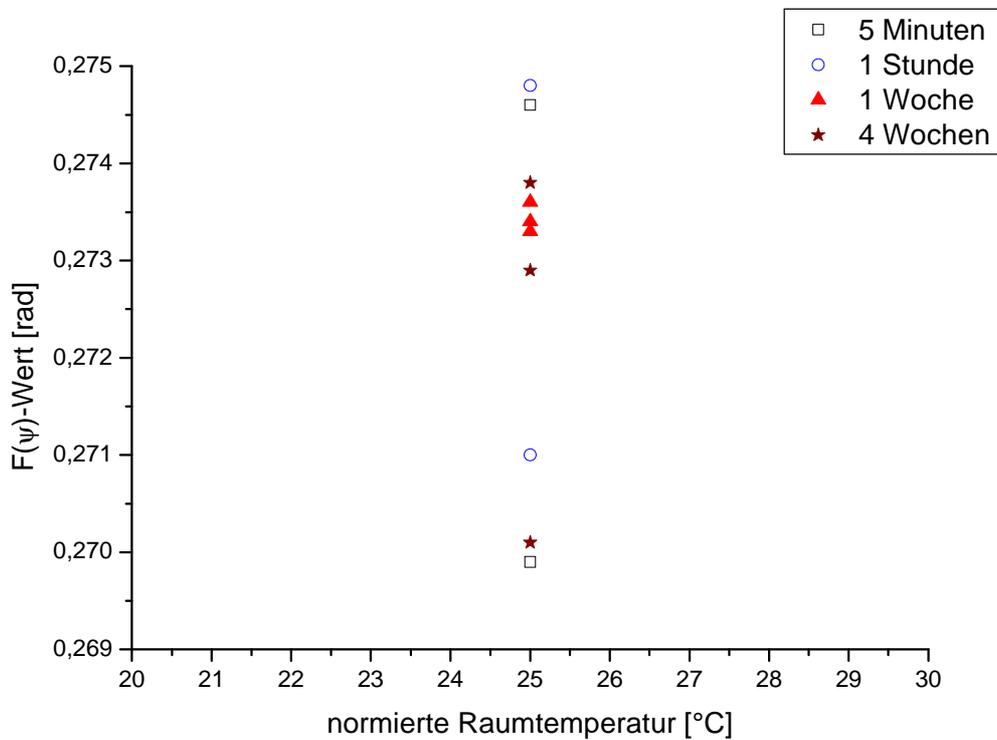


Abb. 4-23: auf eine Temperatur von 25°C normierte F(ψ)-Werte (am Beispiel von Kalibriermuster mit einer Feuchte von 20%)

Abb. 4-22 belegt, dass tatsächlich ein direkter Zusammenhang zwischen dem Messwert und der Temperatur besteht; der absteigende Ast der nach 1 Woche aufgenommenen Kalibrierkurve (vergleiche Abb. 4-21) liegt deutlich unter dem der anderen Kurven, weil der Messwert im Feuchtebereich zwischen 10 und 20 Prozent mit zunehmender Temperatur abnimmt. Wie aus obigem Diagramm erkennbar ist, lag die Probertemperatur der nach 1 Woche vermessenen Kalibriermuster zur Versuchszeit mit 27-28°C etwa 3 bis 4 °C über den anderen.

Um zu überprüfen, ob die Lagerungsdauer nicht doch einen Effekt auf den $F(\psi)$ -Wert hat, muss der Einfluss der Temperatur herausgerechnet werden. Dies geschieht, indem alle Messwerte auf eine definierte Temperatur von 25°C normiert werden. Die dazu notwendigen Berechnungen werden mit der Software *ORIGIN* auf der Grundlage der in Abb. 4-26 angegebenen Gleichung durchgeführt. Die Temperatur 25 °C wurde deshalb als Normgröße gewählt, weil sie etwa in der Mitte des vorherrschenden Temperaturbereichs liegt.

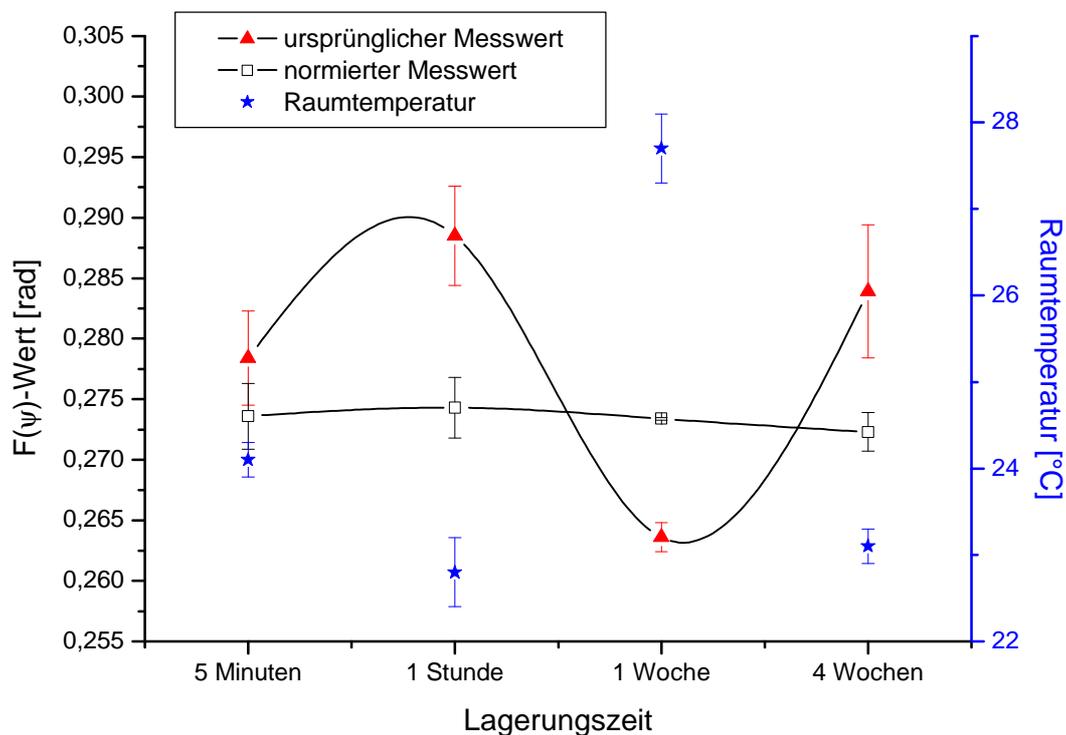


Abb. 4-24: Vergleich der ursprünglichen mit den auf 25 °C normierten $F(\psi)$ -Werten

Durch diese Normierung (siehe Abb. 4-27) liegen alle Punkte näher beieinander. Eine Abhängigkeit von der Lagerungszeit ist in dieser Darstellung wegen der Streuung nicht erkennbar. Der visuelle Vergleich der Einzelwerte legt jedoch die Vermutung nahe, dass die Mittelpunkte der vier unterschiedlichen Lagerungszeiten dicht beieinander liegen. Abb. 4-28 vergleicht die ursprünglichen mit den normierten Datenpunkten anhand der Mittelwerte und der zugehörigen Standardabweichung. Ein Einfluss der Lagerungsdauer kann hier nicht nachgewiesen werden.

Da diese Schlussfolgerung auf der Grundlage von umgerechneten und damit fehlerbehafteten Werten stattfindet, wurde eine zweite Versuchsreihe (siehe 4.2.5.3) durchgeführt. Während die Proben in der ersten Versuchsreihe bis zu 4 Wochen gelagert worden sind, liegt diesmal der Focus auf einer kurzfristigen Veränderung innerhalb eines Zeitraums von bis zu einer 1 Woche. Untersucht wurden Lagerungszeiten von 5 Minuten, 1 Stunde, 1 Tag und 1 Woche.

4.2.5.3. Versuchsreihe 2

4.2.5.3.1. Durchführung

Der wesentliche Unterschied zu der Vorreihe liegt in der Herstellung: Alle Proben eines Feuchteniveaus entstammen dem gleichen Ansatz und unterscheiden sich somit nur in der Länge der Lagerungszeit. Die Vermessung der Proben fand bei dieser Messreihe direkt im Lagerraum statt.

Aus zeitlichen Gründen wurde innerhalb dieser Versuchsreihe gleichzeitig auch der mögliche Einfluss der Pulverdichte untersucht, die betreffenden Versuchsschritte werden in Kapitel 4.2.7.2 erläutert.

Im Rahmen dieser Messreihe wurden die Muster daher nicht nur über verschiedene Lagerungszeiträume, sondern auch bei unterschiedlichen Verdichtungszuständen untersucht. Für die Bewertung eines möglichen Effekts durch die Lagerungszeit, wurden ausschließlich Messungen ausgewertet, bei denen die Probensubstanz locker in das Probengefäß eingefüllt worden ist.

Bei dreimaliger Herstellung von 10 Ansätzen mit einer Feuchte von 4 bis 20%, die über 4 unterschiedliche Zeiträume gelagert werden, ergibt sich bei Dreifachbestimmung einer Probe eine Summe von 360 Einzelmessungen.

Alle zugrunde liegenden Kalibrierkurven werden im Anhang unter 7.9 dargestellt.

4.2.5.3.2. Ergebnisse

Im Gegensatz zur Versuchsreihe 1 verlaufen alle Kalibrierkurven nahezu deckungsgleich (siehe Abb. 4-25). Einzig die nach 1 Woche gemessene Kurve weicht geringfügig von den anderen drei Kurven nach unten ab. Für diese Entwicklung sind Temperatureffekte verantwortlich. Während an fast allen Messtagen eine Raumtemperatur von $23,3 \text{ °C} \pm 0,2 \text{ °C}$ herrschte, kam es bei der besagten Kalibrierkurve im Laufe eines Messtags zu einem Anstieg der Temperatur auf bis zu $24,2 \text{ °C}$.

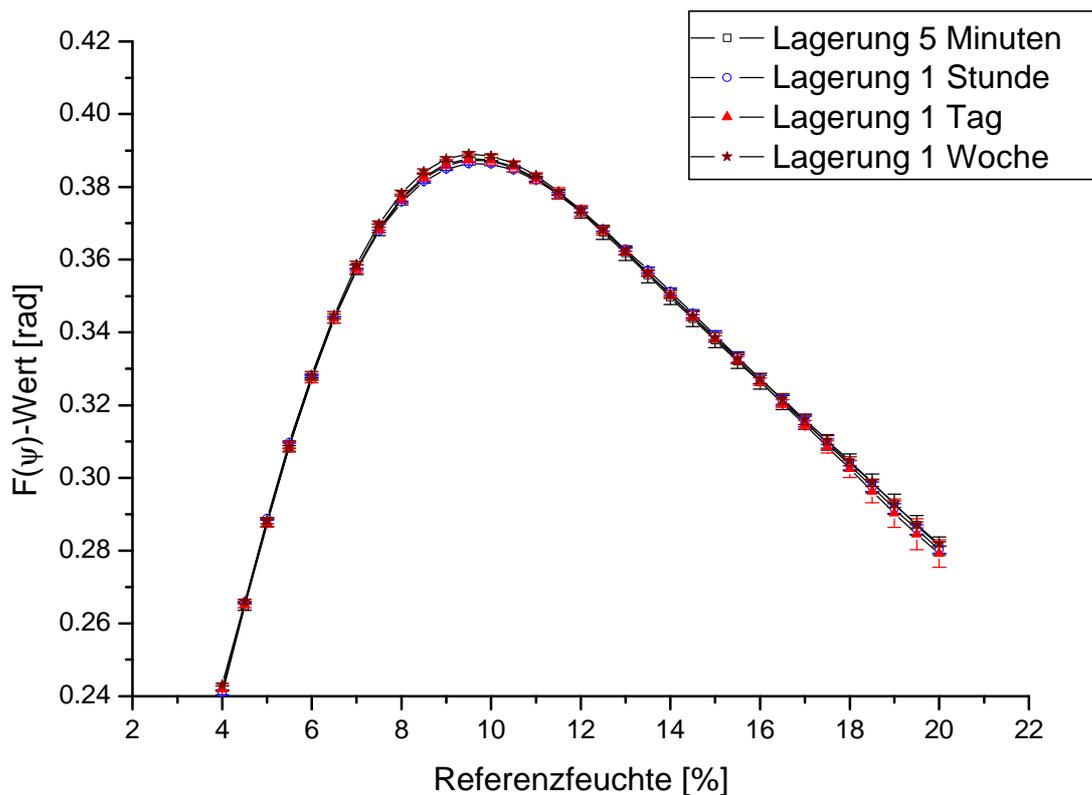


Abb. 4-25: Wiederholungsversuch Probenalterung – Vergleich von gemittelten Kalibrierkurven nach unterschiedlich langer Lagerungszeit. Dargestellt werden die gemittelten Kurven aus jeweils 3 einzelnen Kalibrierkurven

Abb. 4-23 bestätigt die im vorangegangenen Abschnitt beschriebenen Erkenntnisse. Ein wesentlicher Einfluss der Lagerungszeit kann für die aus mikrokristalliner Zellulose hergestellten Kalibriermuster ausgeschlossen werden.

4.2.6. Einfluss der Probertemperatur

4.2.6.1. Allgemeines

Bereits in Kapitel 4.2.5.2 (→Einfluss der Probenlagerung) wurde dargestellt, dass die Temperatur einen Einfluss auf die Feuchtemessung hat. Dabei veränderte sich der gemessene $F(\mathbf{y})$ -Wert in Abhängigkeit von der Probertemperatur.

Im Folgenden wird anhand eines selbst erstellten Modells untersucht, wie stark dieser Parameter den bestimmten Feuchtwert – also den für den Anwender relevanten Wert – tatsächlich beeinflusst. Mit Hilfe eines solchen Modells soll es möglich sein zu erkennen, um wie viel Feuchteprozent sich das Ergebnis ändert, wenn die Probertemperatur sich um einen bestimmten Wert ändert.

Zunächst wird überprüft, inwiefern der verwendete Sensor mit ausreichender Richtigkeit arbeitet (4.2.6.2). Die für die Modellerstellung notwendigen Daten entstammen einer eigenen Versuchsreihe (4.2.6.3.1). Da es in diesem Modell Bereiche gibt, die mathematisch nicht definiert sind, ist eine Erstellung mit *ORIGIN* nicht möglich. Es werden stattdessen aufwendige Berechnungen zum Teil mit selbst geschriebenen Makroprogrammen durchgeführt (4.2.6.3.2). In Abschnitt 4.2.6.3.5 schließlich wird das fertige Modell auf der Basis von $F(\mathbf{y})$ -Werten dargestellt und ausgewertet. Ein vergleichbares Modell auf der Basis von A -Werten wird im anschließendem Abschnitt 4.2.6.4 entwickelt und ausgewertet.

4.2.6.2. Überprüfung des Temperaturfühlers

Zur Überprüfung der Richtigkeit des Temperatursensors PT 100 wurde die gemessene Temperatur mit einem geeichtem Quecksilber-Thermometer überprüft. Zu diesem Zweck wurden beide Instrumente in ein mit Wasser gefülltes Becherglas eingetaucht, dessen Temperatur von ca. 15 °C auf 35 °C langsam erhöht wurde. Die dazu notwendige Wärmezufuhr erfolgte mit einer Heizplatte. Der integrierte Magnetrührer sorgte für eine gleichmäßige Erwärmung der Flüssigkeit und damit für eine vergleichbare Erwärmung beider Instrumente.

Es stellt sich heraus, dass die mit beiden Messinstrumenten ermittelten Temperaturen höchst signifikant ($R^2=0,9998$) korrelieren (siehe Anhang). Dabei ist die mit Hilfe des Temperatursensors ermittelte Temperatur im Durchschnitt um 0,1 °C größer als die mit dem Quecksilberthermometer ermittelte. Die maximale Abweichung beträgt 0,2 °C.

4.2.6.3. Temperaturmodell basierend auf F(y)-Werten

4.2.6.3.1. Gewinnung der Modelldaten

Zur Untersuchung des Temperatureinflusses auf die Feuchtemessung wurden 10 Feuchtemuster mit einer Feuchte zwischen 0 und 20 Prozent Feuchte hergestellt (siehe Tab. 4-11). Jeweils drei Stichproben aus jedem Muster wurden untersucht. Im Gegensatz zu allen anderen Messreihen dieser Arbeit wurde in diesem Ausnahmefall die Temperatur nicht in einem Referenzröhrchen sondern direkt im Probengefäß bestimmt. Aufgrund der Abmessungen des Mikrowellensensors E177/26 EXZ und der Länge des Probengefäßes von ca. 20 cm, gelangt der PT 100 bei mittlerer Platzierung des Probenröhrchens im Messkopf nur zu einem geringen Teil in das elektromagnetische Messfeld. Somit kann davon ausgegangen werden, dass die Feuchtemessung durch den Temperatursensor nicht beeinträchtigt wird.

Proben-Nr.	Feuchte		Proben-Nr.	Feuchte
1	0,26%		6	8,80%
2	2,25%		7	10,87%
3	4,21% (*)		8	13,62%
4	5,18%		9	17,10%
5	6,73%		10	19,44%

Tab. 4-11: Übersicht der angefertigten Feuchtemuster (bei 4,21% handelt es sich um Rohware)

Das auf diese Weise präparierte Probenröhrchen wurde jeweils dreimal nach 20-minütiger Lagerung im Kühlschrank bei 6 °C kontinuierlich mit dem Mikrowellen-Feuchtemessgerät vermessen. Die Messung wurde solange durchgeführt, bis die Probe Raumtemperatur angenommen hat. Anschließend wurde die gleiche Probe ebenfalls dreimal über 20 Minuten im Trockenschrank bei 45 °C gelagert und auf gleiche Weise vermessen. Am Ende einer solchen Versuchsreihe wurde die tatsächliche Probenfeuchte mit der Trocknungswaage bestimmt.

Während einer Messserie verbleibt die Probe im Gefäß. Der vor jeder Einzelmessung notwendige Nullabgleich wurde stattdessen mit einem anderen leeren Probengefäß durchgeführt, dessen Eigenabsorption mit dem für die Messung verwendeten Probengefäß vergleichbar ist.

Um Temperaturveränderungen des Messkopfs durch die Probe zu vermeiden, wurde das gefüllte Probenröhrchen nur kurz vor der Messung in den Sensor hinein gelegt und unmittelbar nach dieser wieder herausgenommen.

Darüber hinaus wurden beide Gefäße zum einen nur mit Stoffhandschuhen und zum anderen nur so kurz wie nötig im Bereich der Kunststoffkappen angefasst, damit eine größere Wärmeübertragung ausgeschlossen werden kann.

In einem Vorversuch wurde beobachtet, dass es bezüglich des Temperatureinflusses keine gravierende Rolle spielt, ob die zu untersuchende Probe locker eingefüllt oder durch mehrfaches Aufstampfen stärker verdichtet vorliegt. Die bei unterschiedlichen Schüttdichten aufgezeichneten Kurven zeigen erwartungsgemäß unterschiedliche Messwerte, verlaufen aber zueinander parallel (siehe Abb. 4-26).

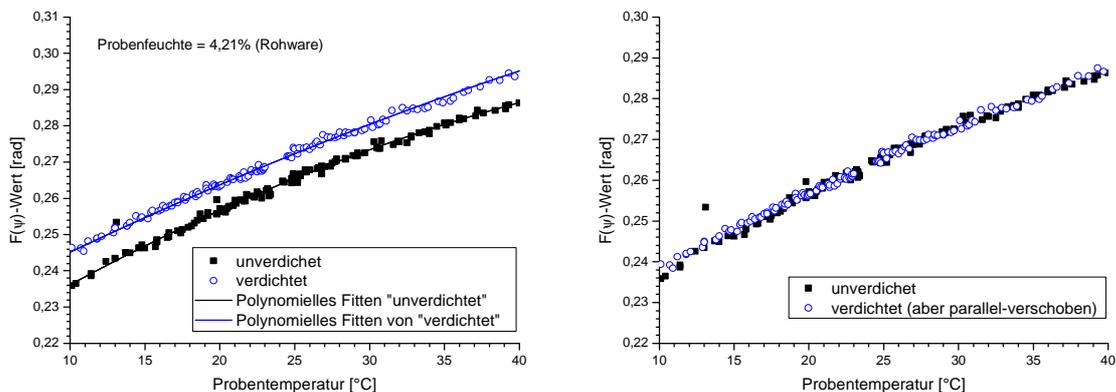


Abb. 4-26: Einfluss der Schüttdichte auf den Kurvenverlauf

Durch Parallelverschiebung können Datensätze von Proben unterschiedlicher Dichte zur Deckung gebracht werden.

Infolge dieser Erkenntnis wurden die Proben durch fünffaches kräftiges Aufstampfen mit der Hand kontrolliert verdichtet. Daher konnte verhindert werden, dass sich die Probe während des vergleichsweise langen Versuchzeitraums (sechsmalige Erwärmung bzw. Abkühlung im Kühlschrank/Trockenschrank über 20 Minuten und sechsmalige Aufzeichnung des Temperaturengleichs über ca. 30 Minuten) bezüglich ihrer Schüttdichte gravierend verändert.

Aus dem gleichen Grund ist auch kein Effekt von Erschütterungen infolge mehrfachen Vermessens, wie in Abschnitt 4.3.5 beschrieben, auf das Messergebnis zu erwarten.

Die Mikrowellenresonanz-Spektroskopie zeichnet sich durch Messzeiten aus, die im Bereich von Zehntelsekunden liegen. Tatsächlich dauert eine Messung aber

grundsätzlich mehrere Sekunden, da eine Probe zur Erhöhung der Datensicherheit mehrfach vermessen wird. Problematisch ist, dass die Temperatur vor der eigentlichen Feuchtemessung ermittelt wird, sodass die abgespeicherte Temperatur nicht mit der Temperatur zum Zeitpunkt der Messung identisch sein muss. Eine Abweichung ist immer dann zu erwarten, wenn sich die Proben- und Raumtemperatur schnell verändert. Diese Abweichung beträgt beispielsweise mehr als 0,4 °C, wenn die Proben- und Raumtemperatur größer als 35 °C oder kleiner als 15 °C ist.

Um dieses Problem zu beheben, wurde zusätzlich unmittelbar nach der Aufzeichnung des Mikrowellen-Feuchtemesswerts die Temperatur ein zweites Mal notiert. Durch Auftragen der Differenz zwischen diesen beiden Temperaturwerten gegen die Temperatur beim Abspeichern des Messwerts (also den zweiten Temperaturwert) ergibt sich jeweils für Kurven abkühlender Proben als auch für Kurve sich erwärmender Proben ein charakteristischer Verlauf (siehe Abb. 4-27). Dieser Verlauf kann jeweils durch Anpassungskurven auf der Grundlage polynomischer Regressionskurven zweiten Grades beschrieben werden (siehe Tabelle 4-12).

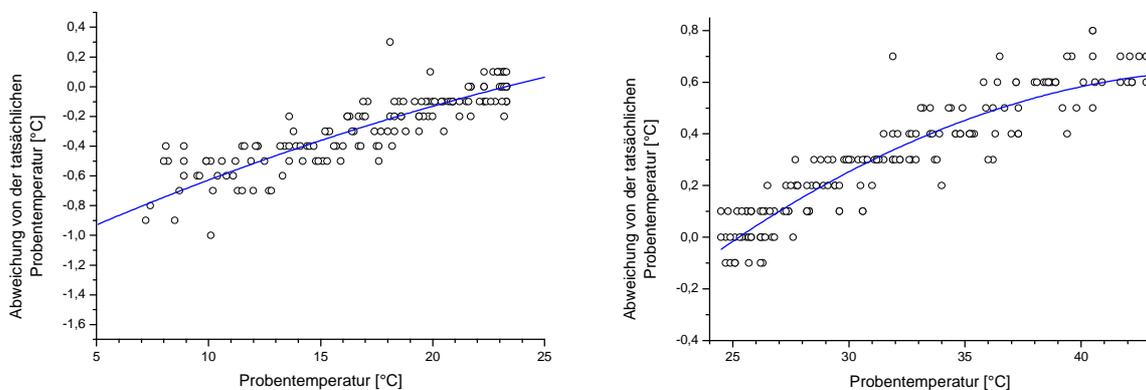


Abb. 4-27: Fehlerbehaftung des aufgezeichneten Temperaturwerts

$y = a + b \cdot x + c \cdot x^2$		
5 – 25°C	a = -1,26571	R = 0,8827
	b = 0,07085	
	c = 0,00071	
25 – 45°C	a = -2,40734	R = 0,9136
	b = 0,13046	
	c = -0,00139	

Tab. 4-12: Aufstellen von Regressionskurven zur Temperaturkorrektur

Mit Hilfe dieser beiden Kurven kann man für jede beliebige Proben­temperatur im Bereich zwischen 5 und 45°C die Abweichung des gemessenen von dem tatsächlich zum Zeitpunkt der Messung vorherrschenden Temperaturwerts berechnen und so den Temperaturfehler kompensieren (siehe Abb. 4-28).

Aus praktischen Erwägungen wird der Temperaturbereich für das zu erstellende Model auf 15 bis 35°C beschränkt. Dieser Bereich deckt die Laborbedingungen, während der Entwicklung und Herstellung von pharmazeutischen Zubereitungen.

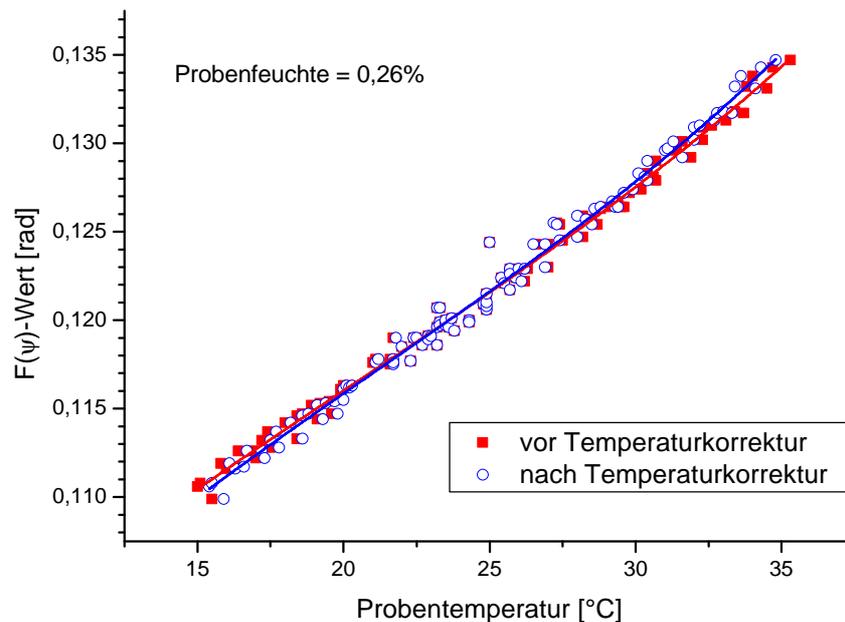


Abb. 4-28: Temperaturkorrektur

4.2.6.3.2. Daten für die Modellerstellung

Alle zu einer bestimmten Probenfeuchte gehörenden Einzelwerte werden zu einem Datensatz zusammengefasst. Gleichzeitig werden auch eventuelle Unterschiede bezüglich der Proben­dichte durch Parallelverschiebung ausgeglichen. Für die weitere Auswertung werden dann ausschließlich diese zusammengefassten und modifizierten Datensätze verwendet.

Eine zusammenfassende Darstellung gibt Abb. 4-29. Es zeigt sich, dass der Verlauf der Einzelkurven von der Probenfeuchte abhängig und somit unterschiedlich ist. Während die Kurven der Muster mit einer Feuchten bis 6,73% eine ansteigende Tendenz zeigen, lassen die übrigen Kurven der Proben mit einer höheren Feuchte eine abfallende Tendenz erkennen.

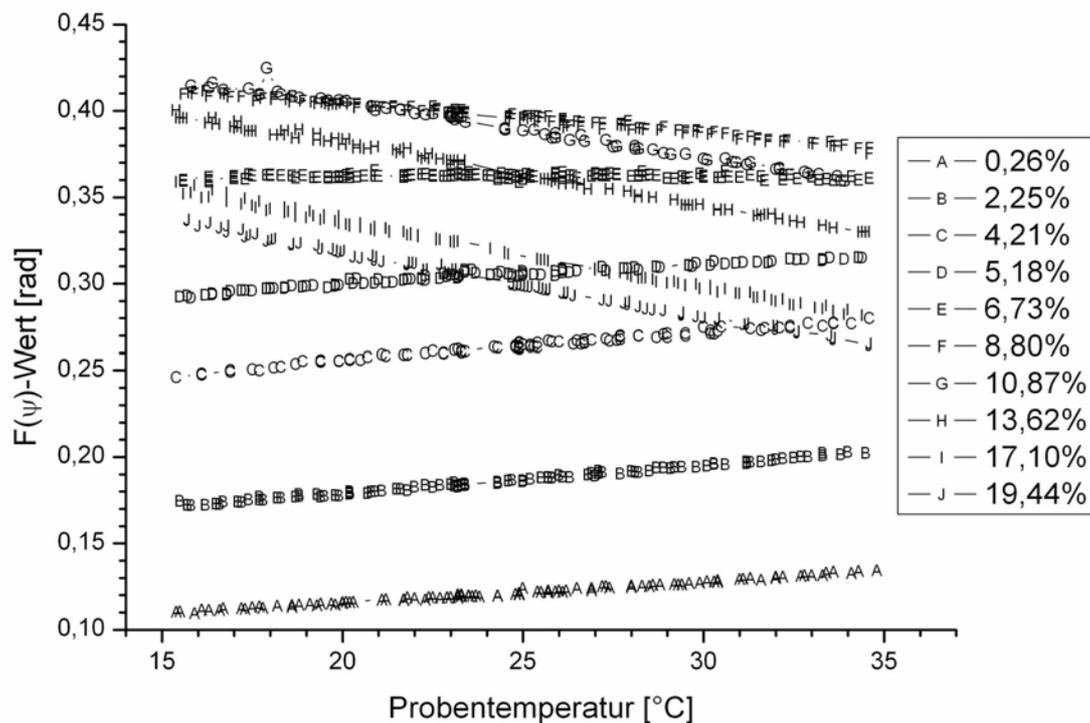


Abb. 4-29: Daten zur Erstellung des Temperaturmodells

4.2.6.3.3. Standarddatensatz

Die im vorangegangenen Abschnitt vorgestellten Daten sind lediglich ein Maß für die Veränderung des $F(y)$ -Werts durch Temperatureinwirkung. Für die Erstellung eines Modells über den gesamten Feuchtebereich ist zusätzlich ein Datensatz notwendig, der den charakteristischen Verlauf des $F(y)$ -Werts in Abhängigkeit von der Probenfeuchte wiedergibt. Idealerweise sollten alle Daten einen identischen Temperaturwert aufweisen.

Ausgewählt wird der Datensatz zu der in Abschnitt 4.2.5.3.2 vorgestellten Versuchsreihe, weil alle Proben bei nahezu konstanten Temperaturbedingungen vermessen wurden. Die mittlere Temperatur beträgt $23,3 \text{ °C} \pm 0,2 \text{ °C}$. Zur weiteren Verwendung wird dieser Datensatz um die Datenpunkte mit einer von $23,3 \text{ °C}$ abweichenden Temperatur bereinigt.

Auf der Grundlage dieser Daten wird der so genannte Standarddatensatz berechnet, es handelt sich hierbei um einen hoch aufgelösten Datensatz mit einer Genauigkeit für den $F(y)$ -Wert von $0,00001 \text{ rad}$.

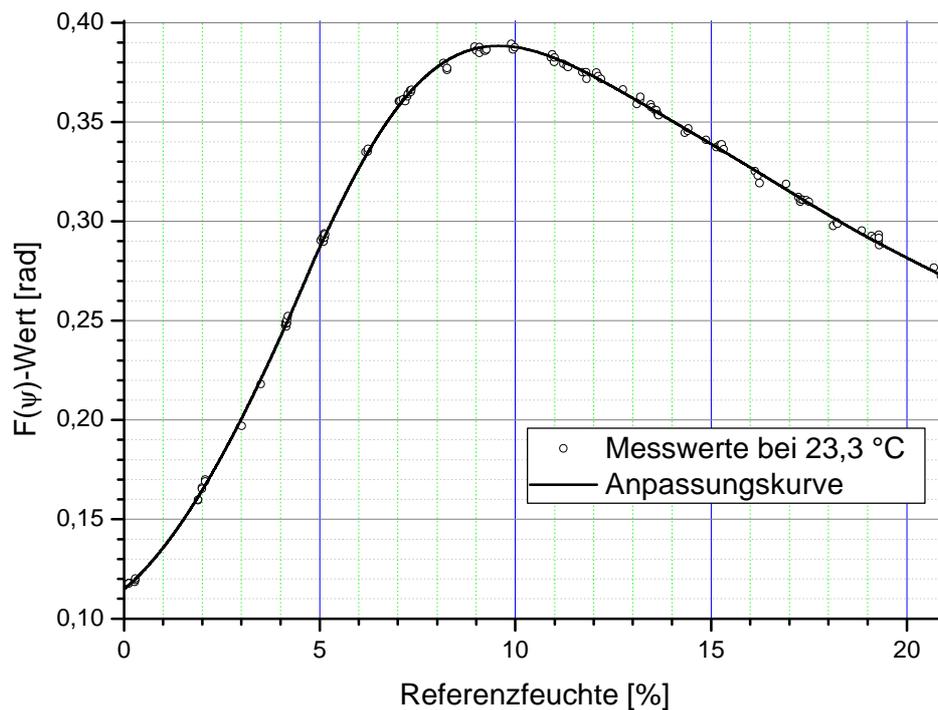


Abb. 4-30: Standarddatensatz zur Modellerstellung auf der Grundlage von $F(\psi)$ -Werten (alle einbezogenen Messwerte weisen eine konstante Temperatur von 23,3 °C auf!)

Da selbst Anpassungskurven durch Polynome neunten Grades für diesen Datensatz keine zufriedenstellenden Ergebnisse liefern, werden separate Anpassungskurven für Teilbereiche erstellt und schließlich zu einer ganzen Kurve zusammengefügt.

Mit Hilfe des Programm ORIGIN ist es nicht nur möglich, Kalibrierkurven berechnen und graphisch darstellen zu lassen, sondern es können auch die Zahlenwerte dieser Anpassungskurven in beliebiger Genauigkeit berechnet und abgespeichert werden. So wurde zum Beispiel der Feuchtebereich zwischen 0,05% und 9,55% in 80.000 Einzelwerte zerlegt. Da die Schrittweite – also der Abstand zwischen den einzelnen Mikrowellen-Feuchtemesswerten – 0,00001 betragen soll, müssen einige überflüssige Werte aussortiert werden, dies geschah mit einem selbst geschrieben Makroprogramm in *Visual-Basic for Application* (integriert in *MS-EXCEL*).

Auf diese Weise wurde ein Datensatz aus 40.900 Wertepaaren erstellt, bei dem der ansteigende Ast (0,05 – 9,57%) aus 27.360 Wertepaaren und der absteigende Ast (9,57 – 23,0%) aus 13.540 Wertepaaren besteht (siehe Abb. 4-30).

4.2.6.3.4. *Erstellung des Modells*

Das zu erstellende Modell soll den Mikrowellen-Feuchtemesswert $F(y)$ in Abhängigkeit von der Feuchte und der Temperatur zeigen. Die mathematische Grundlage dafür ist ein Datenblatt, das $F(y)$ -Werte bei verschiedenen Temperaturen [15,0 bis 35 °C in 201 Abstufungen von 0,1 °C] und bei unterschiedlichen Proben-Feuchten [0,05 bis 20,00% in 400 Abstufungen von 0,05%] enthält. Dieses aus insgesamt 78.792 Datenpunkten bestehende *Excel*-Datenblatt wird in mehreren Schritten berechnet. Mit Hilfe des hoch aufgelösten Standarddatensatzes (siehe Abschnitt 4.2.6.3.3) kann dann von den vorliegenden $F(y)$ -Werten auf die tatsächlichen Feuchtwerte geschlossen werden kann. Vergleicht man die so gewonnenen Feuchtwerte bei zwei beliebigen Temperaturen, so kann man leicht den Effekt dieser Temperaturdifferenz auf die Feuchtemessung beurteilen.

Die notwendigen Berechnungen wurden mit Hilfe selbstgeschriebener Makro-Programme in *Visual-Basic for Applications* durchgeführt.

- a) Da für die Modellerstellung lediglich die Veränderung des $F(y)$ -Werts und nicht der absolute Messwert von Interesse ist, wird jeweils für jeden Datensatz aus Abschnitt 4.2.6.3.2 die Differenz eines Datenpunktes zum Messwert bei 15,0 °C berechnet. Somit haben alle modifizierten Datensätze einen gemeinsamen Bezugspunkt bei 15,0 °C. Abb. 4-31 zeigt die Entwicklung der Mikrowellen-Feuchtemesswerte $F(y)$ in Abhängigkeit der Feuchte und der Temperatur. Diese Form der Darstellung ermöglicht eine leichte Differenzierung zwischen Daten mit einer ansteigenden und solchen mit einer abfallenden Tendenz.
- b) In nächsten Schritt, werden auf der Grundlage der Datenpunkte aus a) mit *ORIGIN* polynomische Anpassungskurven zweiten Grades erstellt und die von der Software berechneten Werte der jeweiligen Kurven in einem Temperaturbereich von 15,0 bis 35 °C [in 201 Abstufungen von 0,10 °C] notiert.

c) Als nächstes werden Datenpunkte mit einer Feuchte von 0,05% und 20,00% im oben genannten Temperaturintervall berechnet. Diese beiden Datensätze werden das Modell nach außen begrenzen. Die Erstellung erfolgt durch Berechnung polynomischer Anpassungskurven 4 Grades auf der Grundlage von Datenpunkten gleicher Temperatur. Das so erhaltene Datenblatt enthält im jetzigen Entwicklungsstand 2.412 Datenpunkte mit einer Feuchte von 0,05%, 0,26%, 2,25%, 4,21%, 5,18%, 6,73%, 8,80%, 10,87%, 13,62%, 17,10%, 19,44% und 20,00% (12 Abstufungen) in einem Temperaturintervall von 15,0 bis 35,0 °C (mit 201 Abstufungen).

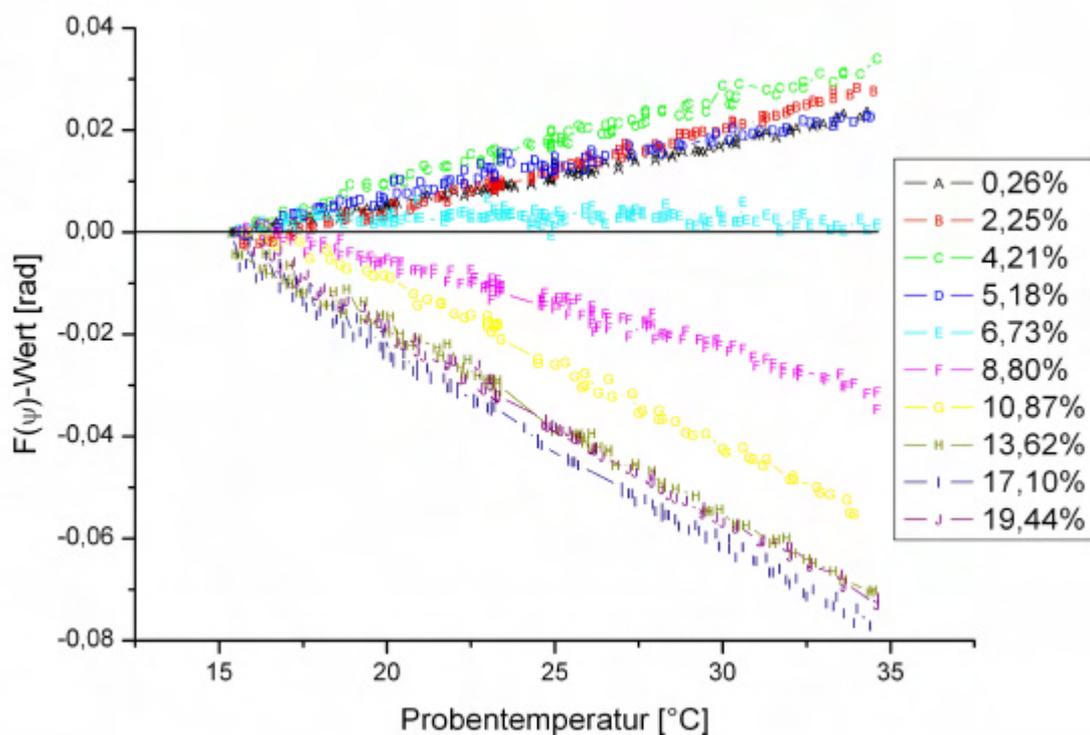


Abb. 4-31: Darstellung der Modelldaten als absolute Veränderung zur Ausgangstemperatur von 15 °C

- d) Die Daten aus c) werden in *ORIGIN* mit Hilfe des „XYZ Zufall Renka Cline-Algorithmus“ in eine Matrix aus 98 x 98 Werten konvertiert. Diese Matrix wird in weiteren Schritten bezüglich der Spaltenzahl (\rightarrow x-Werte entspr. Probenfeuchte) um den Faktor 4 und bezüglich der Zeilenzahl (\rightarrow y-Werte entspr. Probentemperatur) um den Faktor 2 erweitert.
- e) Ziel ist es ein Datenblatt aus 201 Spalten (Temperatur von 15,0 bis 35,0 °C in 0,10 °C-Schritten) und 399 Zeilen (Probenfeuchte von 0,05 bis 20,0% in 0,05% Schritten) zu erstellen. Leider können mit der unter d) beschriebenen Vorgehensweise nur Matrices erstellt werden mit einer Spalten- bzw. Zeilenzahl, die einem Vielfachen von 98 entsprechen. Folglich erhält man in d) ein Datenblatt mit 196 Spalten (Temperatur) und 392 Zeilen (Probenfeuchte), in dem die Spalten- bzw. Zeilenabstände einen Wert von 0,1026 °C bzw. 0,0509% annehmen. Somit stimmen diese nicht mit den gewünschten Abstufungen von 0,10°C bzw. 0,05% überein.

Da es für die spätere Auswertung jedoch wichtig ist, die Mikrowellen-Feuchtemesswerte auf 0,1°C zuordnen zu können, wurden die Temperaturwerte (der Spaltenbeschriftung) auf eine Nachkommastelle abgerundet. Auf diese Weise konnten 196 der 201 gewünschten Zieltemperaturwerte erreicht werden. Die fehlenden Mikrowellen-Feuchtemesswerte in den nicht vorhandenen Spalten wurden mit *ORIGIN* mittels Ausgleichskurven (in der Regel Polynome dritten Grades) durch benachbarte Datenpunkte berechnet. Die fehlenden Daten für die nicht vorhandenen Zeilen (Feuchtwerte) wurden aufgrund des großen Aufwands nicht berechnet.

Daher besteht der gesamte Datensatz aus 78.792 Werten (201 Spalten und 392 Zeilen). Abb. 4-32 zeigt die momentane Datenlage in einer dreidimensionalen Darstellung.

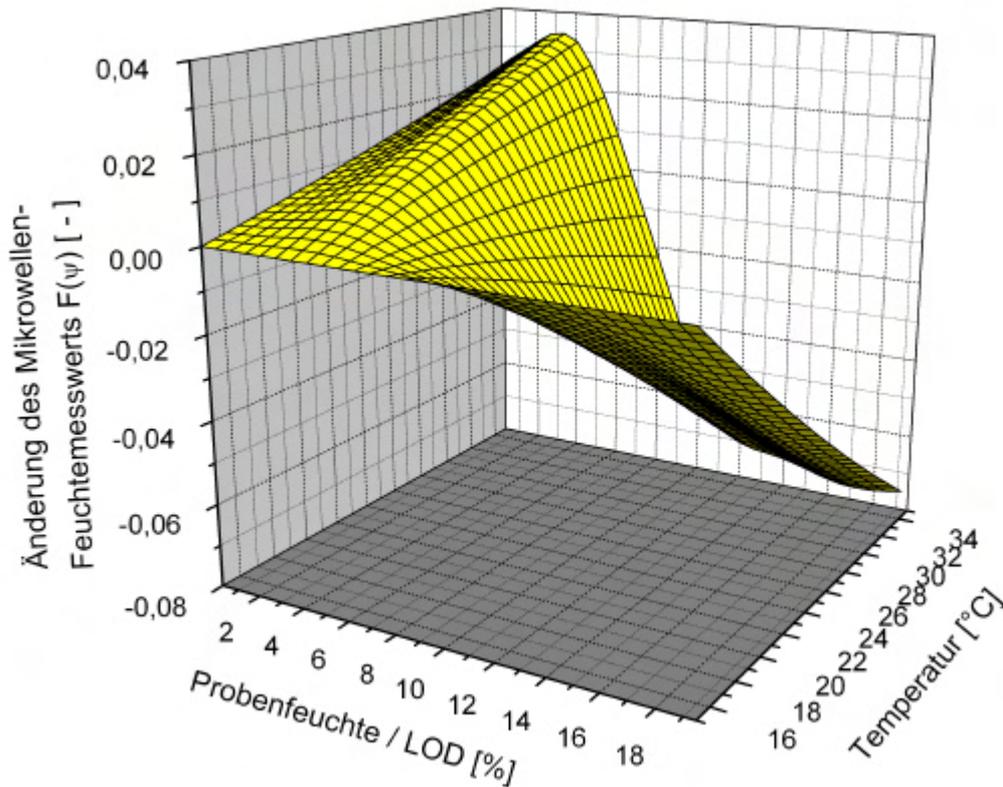


Abb. 4-32: Darstellung der Abhängigkeit von Feuchte und Temperatur bei einer Bezugstemperatur von 15,0 °C

- f) Bislang beschreibt das Modell lediglich die Veränderung des Mikrowellen-Feuchtemesswerts in Abhängigkeit der Temperatur bei einer festgelegten Bezugstemperatur von 15,0 °C. Um beurteilen zu können, welche tatsächlichen Auswirkungen die Temperatur auf die Feuchtemessung am Beispiel der Modellsubstanz MCC hat, muss das berechnete Modell mit dem Standarddatensatz (siehe Abschnitt 4.2.6.3.3) verrechnet werden. Weil dieser nur aus Datenpunkten mit einem exakten Temperaturwert von 23,3°C besteht, muss das bisherige Modell dahingehend umgestellt werden, sodass sich alle Datenpunkte auf eine Temperatur von 23,3°C beziehen (siehe Abb. 4-33). Das vollständig ausgerechnete Modell der Mikrowellen-Feuchtemesswerte in Abhängigkeit von Probenfeuchte und -temperatur ist in Abbildung 4-34 dargestellt.

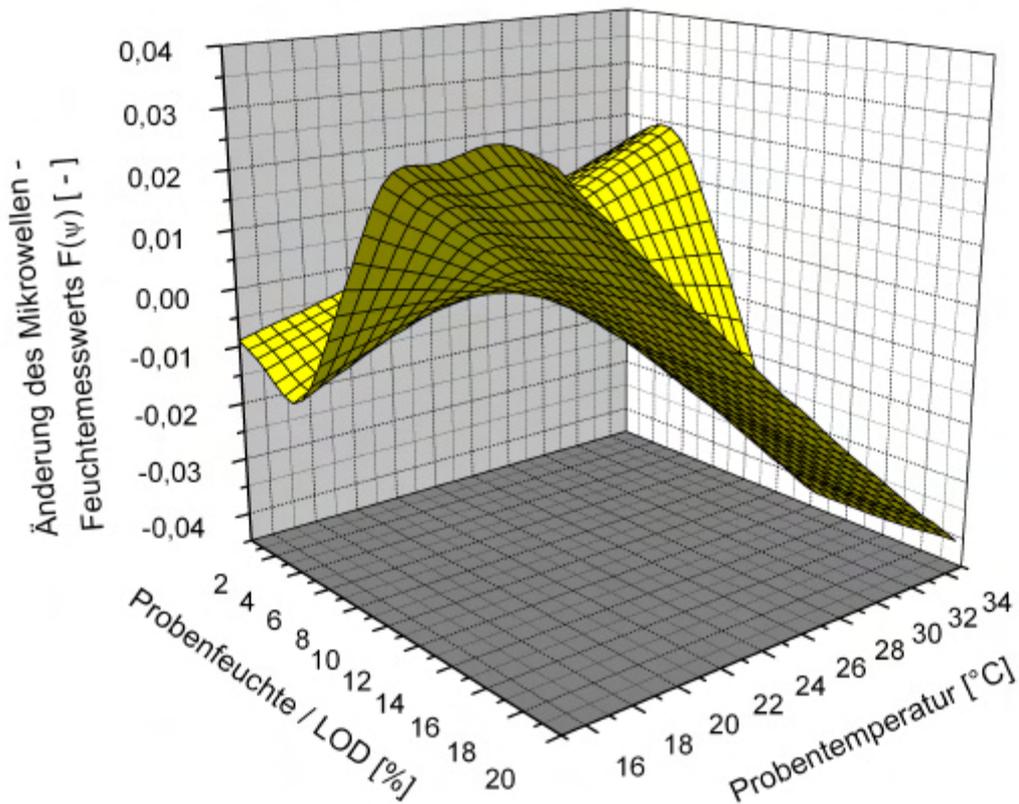


Abb. 4-33: Darstellung der Abhängigkeit von Feuchte und Temperatur bei einer Bezugstemperatur von 15,0 °C

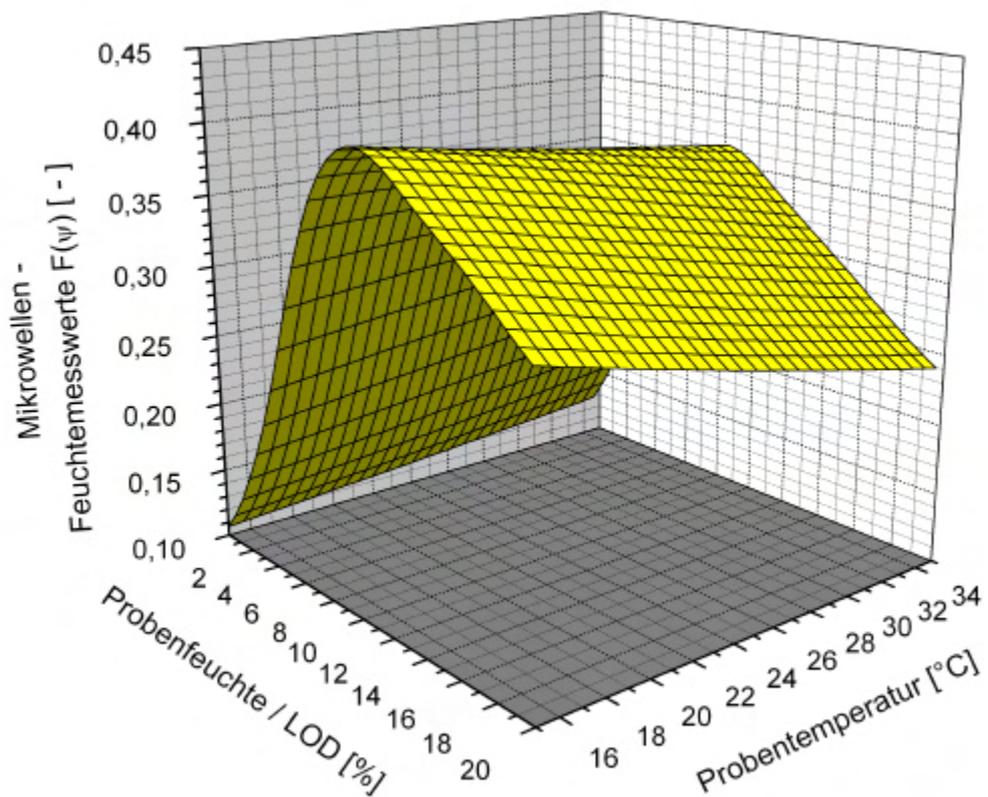


Abb. 4-34: Temperaturmodell auf der Grundlage des $F(\psi)$ -Werts

g) Mit einem in *Visual-Basic for Applications* geschriebenen Makroprogramm in *MS-EXCEL* werden den Mikrowellen-Feuchtemesswerten auf der Grundlage der *Standard-Kalibrierwerte* (siehe Abschnitt 4.2.6.3.3) die entsprechenden Feuchtwerte zugeordnet.

Dabei muss beachtet werden, dass $F(y)$ -Werten größer als 0,38838 keine entsprechende Feuchte zugeordnet werden kann, da dies der maximale Wert der zugrunde liegenden Standarddatensatzkurve ist. Von daher ergibt sich ein definierter Bereich, in dem eine weitere Auswertung nicht möglich ist (siehe Abb. 4-35).

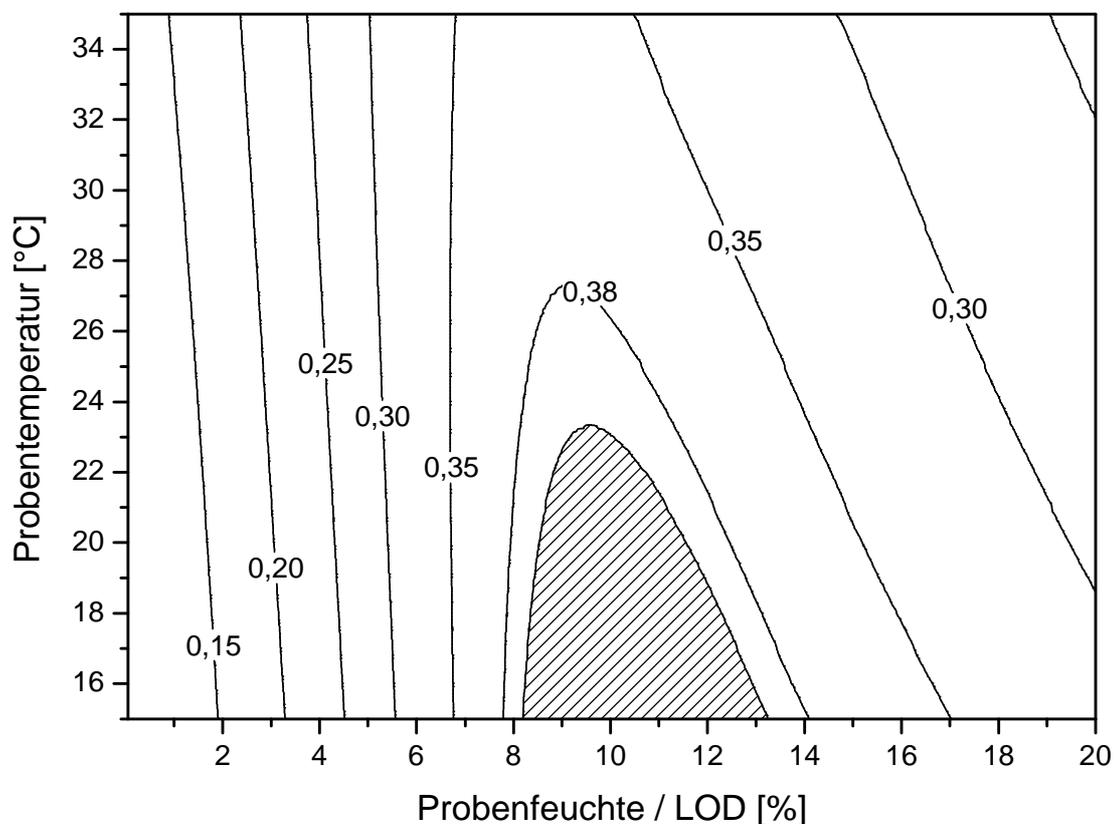


Abb. 4-35: Temperaturmodell zur Darstellung des $F(\psi)$ -Werts als Höhenlinien-Diagramm

4.2.6.3.5. Auswertung des Modells

Der Einfluss der Temperatur zeigt eine ausgeprägte Abhängigkeit von der Probenfeuchte. Dabei fällt auf, dass sich bei einer Feuchte von ca. 6,5% ein Paradigmenwechsel vollzieht. Während vor diesem Feuchtwert die Mikrowellen-Feuchtemesswerte mit zunehmender Temperatur eine Zunahme zeigen, ist nach dieser „Grenzfeuchte“ eine Abnahme zu beobachten. Daher hat selbst eine Temperaturänderung von mehreren Grad Celsius im Bereich der Grenzfeuchte (6 – 7,5%) nur eine vergleichsweise geringe Auswirkung auf den MW-Messwert.

Da während der Erstellung des Modells eine Bezugstemperatur von 23,3 °C gewählt worden ist, ist es verständlich, dass in diesem Feuchtebereich die Veränderung mit ± 2 °C klein ist. Im Bereich unterhalb der Grenzfeuchte ist die Empfindlichkeit gegen über der Temperatur deutlich geringer ausgeprägt als oberhalb. Wird zum Beispiel eine Probe mit 16% Feuchte von 23 °C um 1 °C erwärmt, so führt dies zum gleichen Betrag der Messwertänderung, wie wenn eine Probe mit 2% Feuchte um 3°C erwärmt wird.

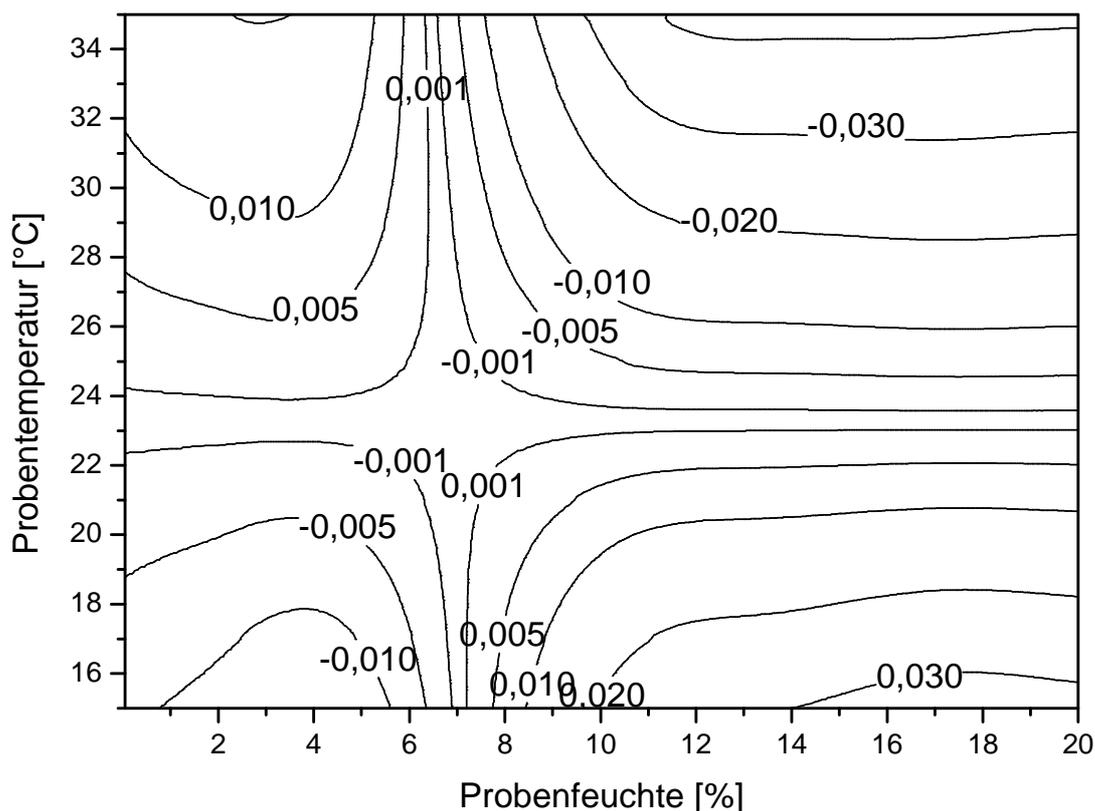


Abb. 4-36: Darstellung der Änderung des $F(y)$ -Werts in Abhängigkeit von Temperatur und Feuchte als Höhenlinien-Diagramm. Als Grundlage dient ein Standarddatensatz für eine definierte Probentemperatur von 23,3 °C

Da der Feuchtwert auf der Grundlage des $F(y)$ -Werts berechnet wird, zeigt sich erwartungsgemäß beim Vergleich der Höhenliniendiagramme der Änderung des $F(y)$ -Werts (Abb. 4-36) und des Feuchtwerts (4-37) im Feuchtebereich 0 bis 9,5% eine große Ähnlichkeit. Ein wesentlicher Unterschied zwischen beiden Diagrammen besteht darin, dass der $F(y)$ -Bereich mit Werten größer 0,38838 (im Diagramm 4-35 schraffiert dargestellt) nicht für die Feuchtemessung zur Verfügung steht. Der Korridor in dem eine Änderung der Temperatur nur geringe Auswirkung auf die Feuchtebestimmung hat, fällt in Abb. 4-36 etwas schmaler aus. Auch für die Darstellung der Feuchte gilt, dass in einem sehr engen Bereich (6,5% Feuchte

$\pm 1,0\%$) die Änderung der angezeigten Feuchte selbst bei größeren Temperaturänderungen z.B. um $\pm 5\text{ °C}$ vernachlässigbar klein ist. Im Feuchtebereich zwischen 7,5 und 9,5% nimmt die Temperaturempfindlichkeit rapide zu. Während eine Temperaturzunahme um 2 °C bei einer Feuchte von ca. 3% mit einer Änderung der angezeigten Feuchte um 0,1% einhergeht, führt die gleiche Temperaturänderung bei einer Probe mit ca. 9% zu einer Erhöhung des Feuchtwerts um fast 1,0%. Bereits ab einer Feuchte von 8,2% kann eine Temperaturniedrigung dazu führen, dass keine Zuordnung von Feuchtwerten zu den gemessenen $F(y)$ -Werten auf der Grundlage der Kalibrierung bei $23,3\text{ °C}$ mehr möglich ist. In einem solchen Fall würde das Messgerät die Messung mit einer entsprechenden Fehlermeldung beenden.

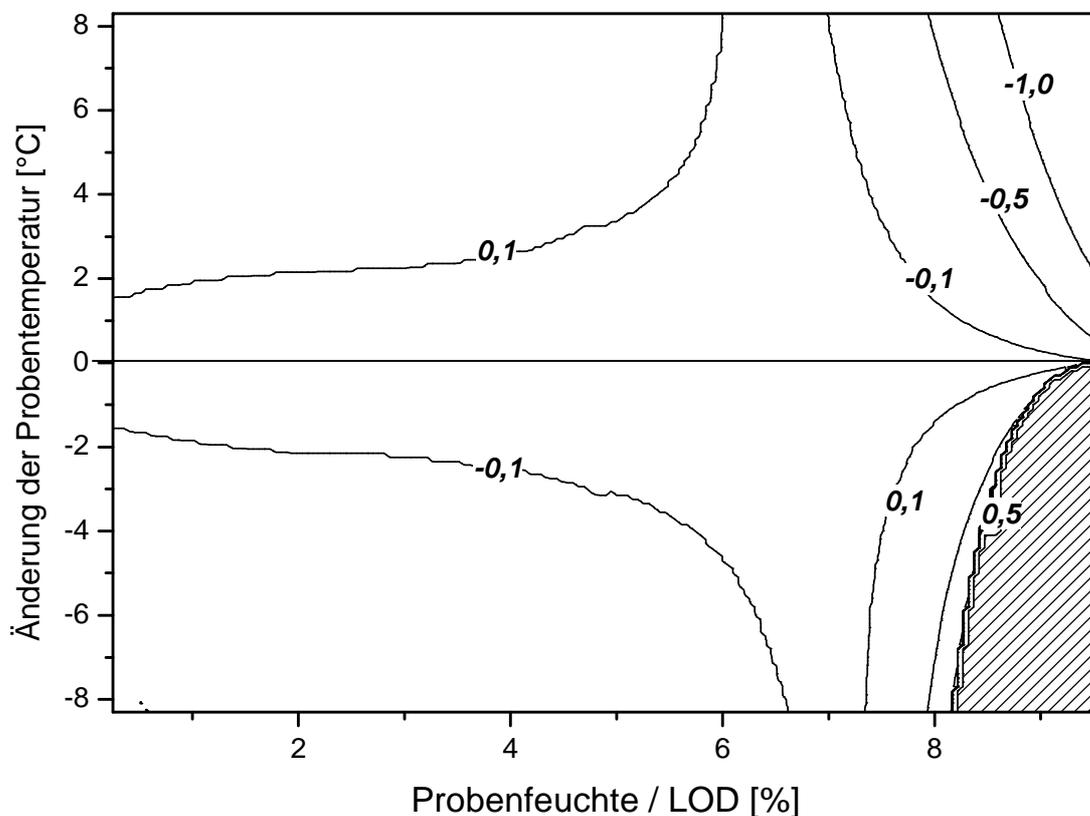


Abb. 4-37: Abhängigkeit der Feuchtebestimmung (Feuchtebereich 0,0 – 9,5 %) von Temperatur und Feuchte, wenn eine Kalibrierung des $F(y)$ -Werts zugrunde liegt (Ausgangstemperatur $23,3\text{ °C}$)

Im Vergleich zu Abb. 4-37 zeigt das entsprechende Höhenliniendiagramm für den Feuchtebereich zwischen 9,5% und 20,0% (siehe Abb. 4-38) eine deutlich stärker ausgeprägte Empfindlichkeit der Feuchtemessung gegenüber einer möglichen Temperaturänderung. Eine Änderung der Probenfeuchte um $\pm 1\text{ °C}$ führt fast über den gesamten untersuchten Feuchtebereich zu einer Änderung der angezeigten Feuchte um ca. 0,5%. Ändert sich die Probenfeuchte sogar um mehr als 6 °C , so

führt dies zu einer Veränderung der angezeigten Feuchte um mehr als 2% (zum Vergleich Feuchtebereich <9,5%: Änderung um mehr als 1% in einem sehr engen Feuchteintervall, ansonsten deutlich weniger), wobei die Empfindlichkeit gegenüber der Temperatur bei einer Zunahme etwas stärker ausgeprägt ist als bei einer Abnahme.

Genauso wie im Feuchtebereich kleiner als 9,5% gibt es auch diesem Fall einen nicht definierten Bereich, in dem die Feuchtemessung aus dem oben genannten Grund nicht möglich ist. Neben der stärkeren Temperatursensitivität als im Feuchtebereich zwischen 0 und 9,5% gilt es auch noch zu beachten, dass bezüglich des Temperatureffektes ein Vorzeichenwechsel stattgefunden hat. Während also bei Probenfeuchten unter 9,5% eine Temperaturzunahme je nach konkreter Feuchte mit einer Abnahme oder einer Zunahme des Messwerts einhergeht, ist in diesem Bereich ausschließlich eine Zunahme zu beobachten.

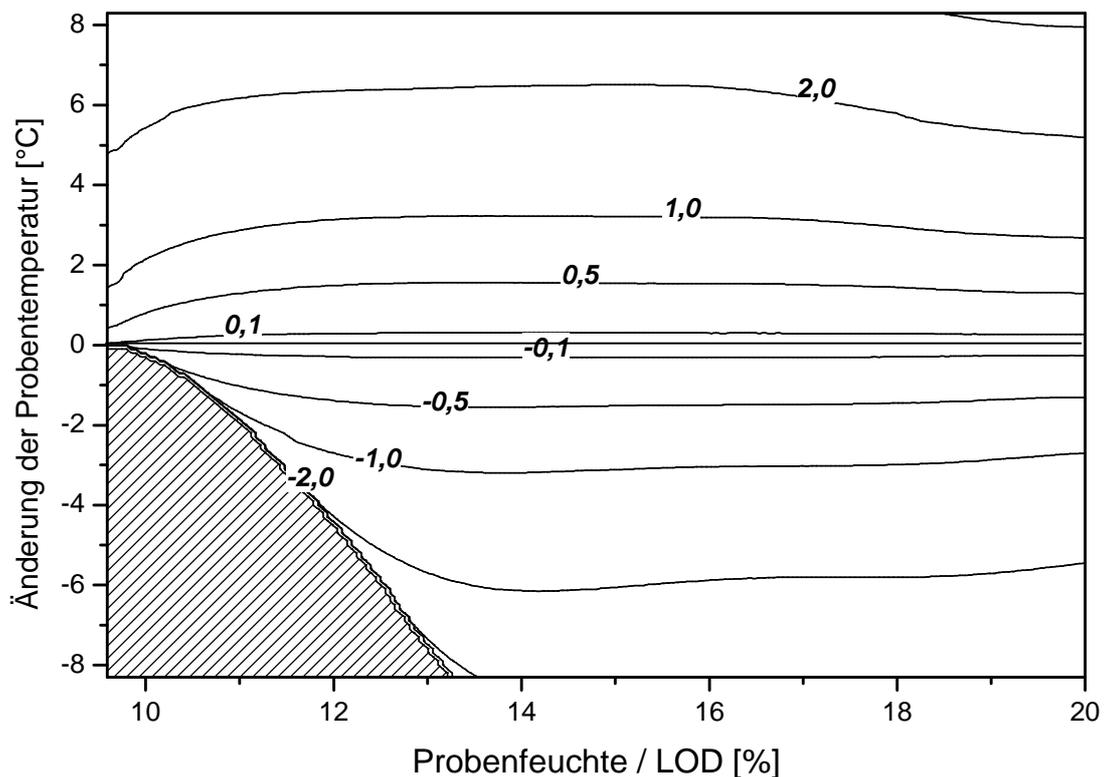


Abb. 4-38: Abhängigkeit der Feuchtebestimmung (Feuchtebereich 9,50 – 20,0%) von Temperatur und Feuchte, wenn eine Kalibrierung des **F(y)-Werts** zugrunde liegt (Ausgangstemperatur 23,3°C)

4.2.6.4. Temperaturmodell basierend auf A-Werten

4.2.6.4.1 Modellerstellung → siehe ERRATUM (Seite 8)

Analog zu den vorangegangenen Abschnitten wird auf der Grundlage der *A-Werte* ein vergleichbares Modell erstellt. Auch in diesem Fall werden die Daten aus der Versuchsreihe Alterung II / Schüttdichte zur Erstellung eines Standarddatensatzes herangezogen.

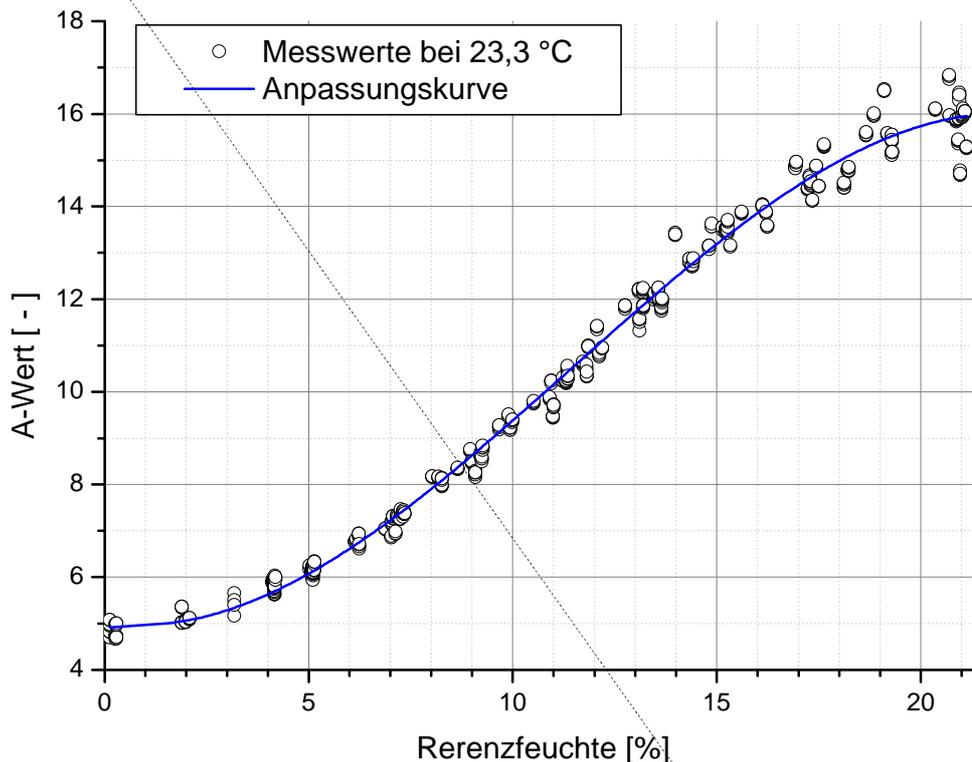


Abb. 4-39: Standarddatensatz zur Modellerstellung auf der Grundlage von *A-Werten* (alle einbezogenen Messwerte weisen eine konstante Temperatur von 23,3 °C auf!)

Im Fall der *A-Werte* folgen die Messwerte einem Polynom vierten Grades. Die Erstellung des Standarddatensatzes auf der Grundlage von *A-Werten* ist wesentlich einfacher als auf der Grundlage von *F(y)-Werten*, da mit einer Anpassungskurve der gesamte Feuchtebereich beschrieben wird (siehe Abb. 4-39). Alle Schritte der Modellerstellung entsprechen im Wesentlichen den unter 4.2.6.3.4 beschriebenen.

4.2.6.4.2 Auswertung → siehe ERRATUM (Seite 8)

Es zeigt sich, dass auch die *A-Werte* eine ausgeprägte Abhängigkeit von der Proben temperatur aufweisen (siehe Abb. 4-40)

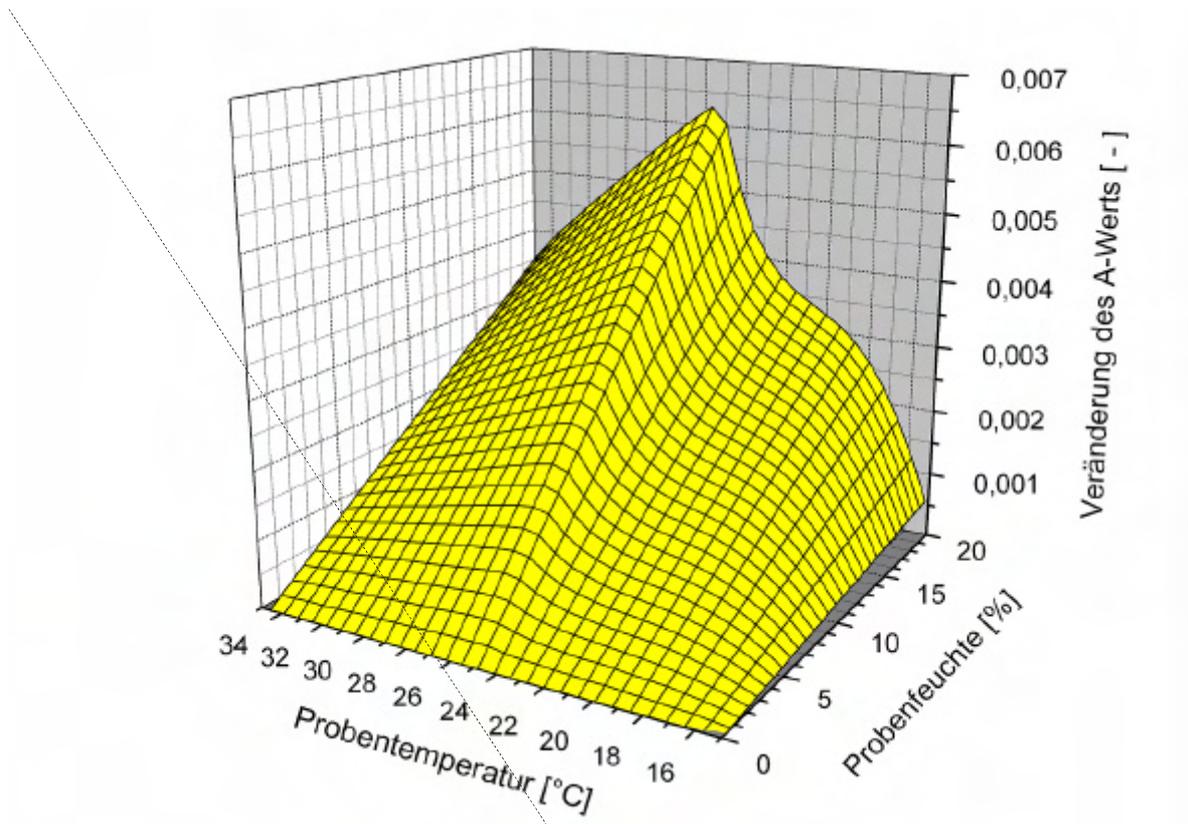


Abb. 4-40: Veränderung des A-Werts in Abhängigkeit von Temperatur und Probenfeuchte

Während der A-Wert im untersuchten Feuchtebereich (0 bis 20%) Werte zwischen 4 und 16 annimmt, liegen die in Abb. 4-44 dargestellten absoluten Veränderungen des Messwerts im Bereich der dritten Nachkommastelle. Diese temperaturbedingten Veränderungen sind allerdings viel zu klein, um den A-Wert wesentlich zu beeinflussen.

15,0°C	25°C	35°C
0,10	0,10	0,11
2,00	2,00	2,01
5,00	5,00	5,01
9,50	9,51	9,51
10,00	10,01	10,01

Tab. 4-13: Dargestellt wird der berechnete Temperatureffekt exemplarisch anhand von 5 unterschiedlichen Probenfeuchten.

Folglich ist der Einfluss der Temperatur auf die Feuchtemessung vernachlässigbar (sofern die Feuchtemessung auf den A-Werten basiert), da sich der berechnete Feuchtwert mit zunehmender Temperatur praktisch nicht verändert (siehe Tab. 4-13). Von einer weiteren Auswertung des Modells wird daher abgesehen.

4.2.6.4.1. Modellerstellung

Analog zu den vorangegangenen Abschnitten wird auf der Grundlage der *A-Werte* ein vergleichbares Modell erstellt. Auch in diesem Fall werden die Daten aus der gemeinsamen Versuchsreihe Alterung II / Schüttdichte (siehe 4.2.5.3) zur Erstellung eines Standarddatensatzes herangezogen.

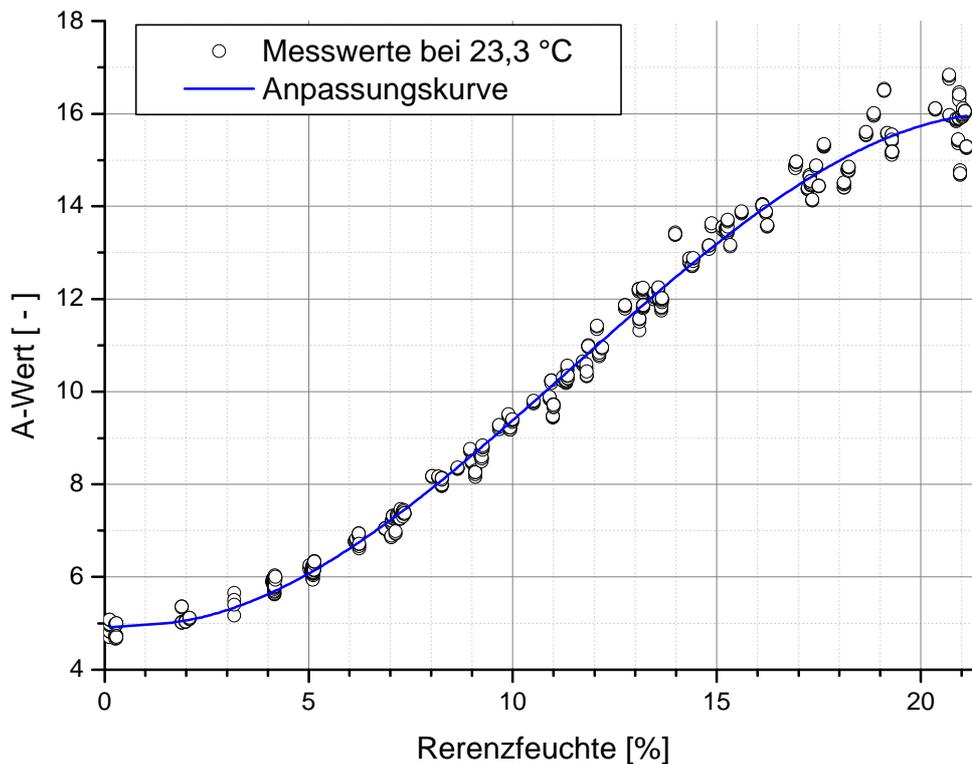


Abb. 4-39: Standarddatensatz zur Modellerstellung auf der Grundlage von *A-Werten* (alle einbezogenen Messwerte weisen eine konstante Temperatur von 23,3 °C auf!)

Im Fall der *A-Werte* folgen die Messwerte einem Polynom vierten Grades. Die Erstellung des Standarddatensatzes auf der Grundlage von *A-Werten* ist wesentlich einfacher als auf der Grundlage von *F(y)-Werten*, da mit einer Anpassungskurve der gesamte Feuchtebereich beschrieben wird (siehe Abb. 4-39). Alle Schritte der Modellerstellung entsprechen im Wesentlichen den unter 4.2.6.3.4 beschriebenen.

Den grundsätzlichen Zusammenhang zwischen *A-Wert* und Probenfeuchte sowie Probenfeuchte zeigen Abb. 4-40 und 4-41. Als Bezugspunkt wird hier eine Temperatur von 15°C gewählt. Mit zunehmender Probenfeuchte zeigen die *A-Werte* unabhängig vom betrachteten Feuchtebereich eine Zunahme, dabei ist der Einfluss der Probenfeuchte im Vergleich zum Temperatureffekt um ein Vielfaches größer.

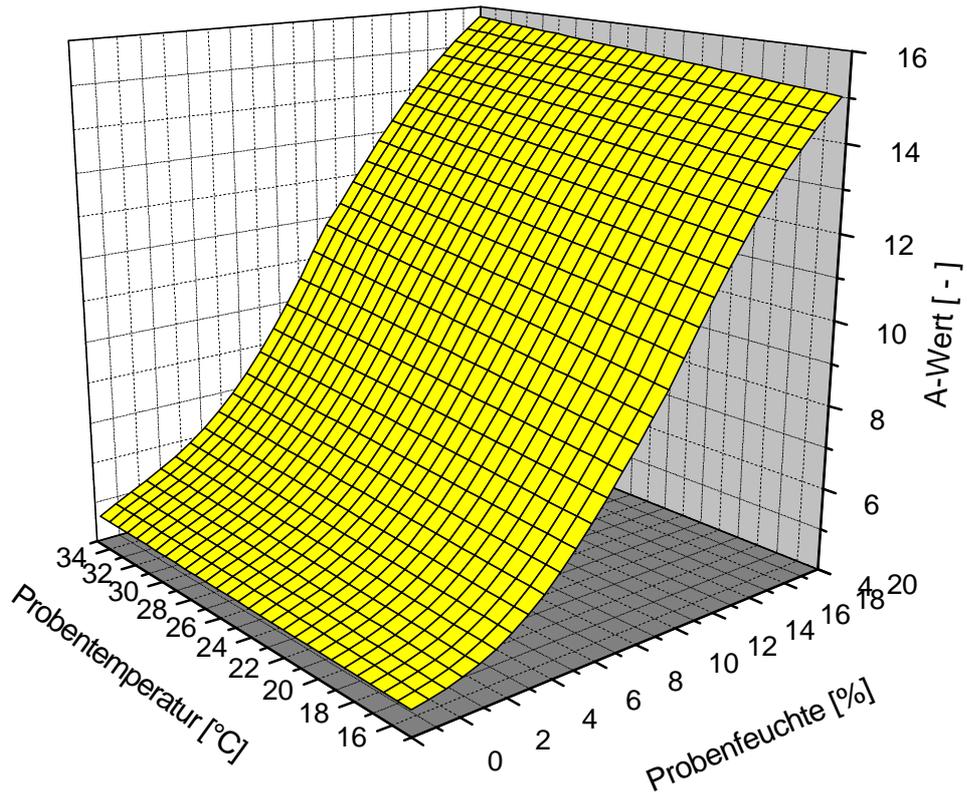


Abb. 4-40: grundsätzlicher Zusammenhang zwischen A-Wert, Probenfeuchte und -temperatur

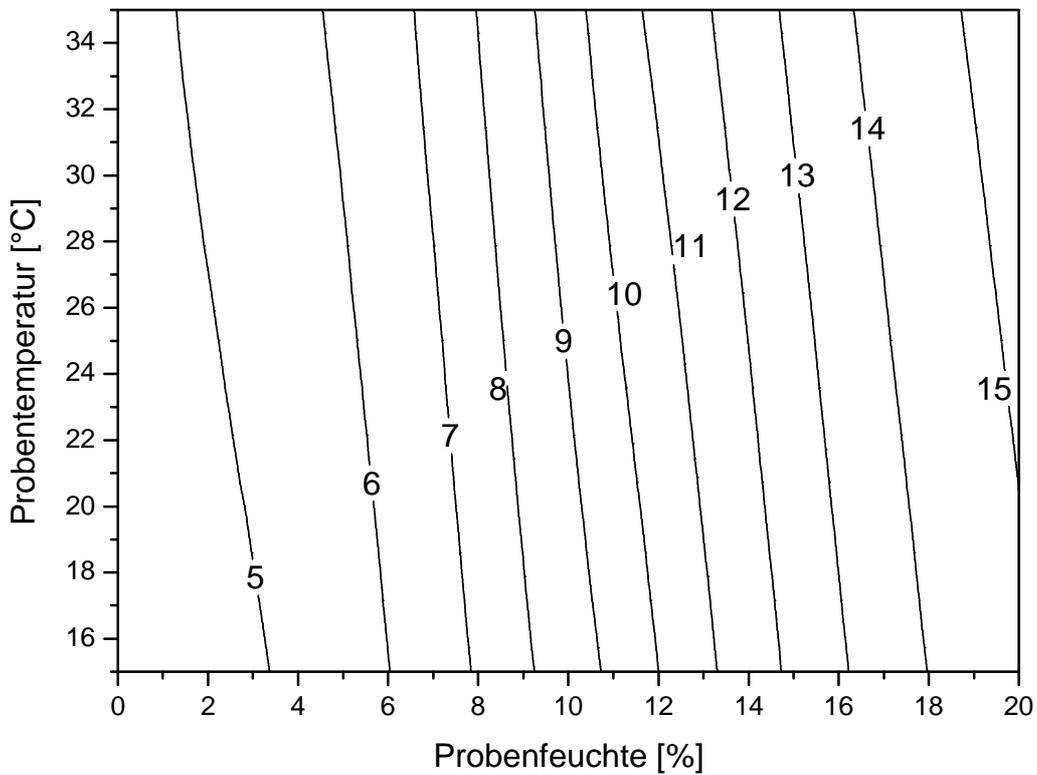


Abb. 4-41: grundsätzlicher Zusammenhang zwischen A-Wert, Probenfeuchte und Proben-temperatur dargestellt als Höhenliniendiagramm

Wird durch Subtraktion aller Einzelkurven von der 15,0°C-Kurve die Probenfeuchte herausgerechnet, so erkennt man, dass auch die Feuchtemessung auf der Grundlage des *A-Werts* einem ausgeprägten Temperatureinfluss unterliegt und dieser mit zunehmender Probenfeuchte stärker ausgeprägt ist. Es fällt auf, dass der Einfluss im Bereich geringer Feuchten zunimmt, bei 9-11% ein Maximum erreicht und dann schließlich wieder abnimmt.

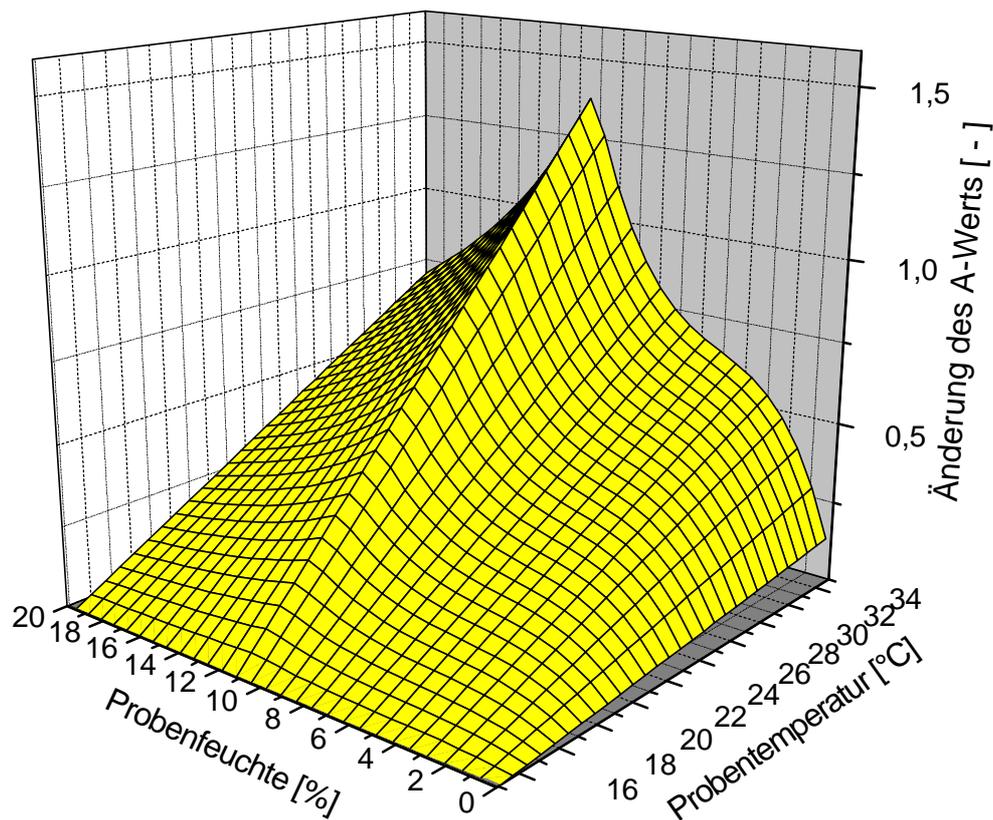


Abb. 4-42: bereinigter Temperatureffekt auf den *A-Wert* bezogen auf eine Temperatur von 15,0°C

4.2.6.4.2. Auswertung

Die in Abb. 4-42 gezeigten Daten werden erneut umgerechnet, sodass sich nun alle Punkte des Modells auf die Temperatur der Standardkalibrierung beziehen (siehe Abb.4-43).

Nachdem Verrechnen der Modelldaten mit der Standardkalibrierung ergibt sich das fertige Model. Das in Abb. 4-44 dargestellte Höhenliniendiagramm erlaubt das direkte Ablesen der Veränderung des theoretisch angezeigten Feuchtwerts bei einer bestimmten Temperaturänderung im Bereich zwischen -8 und +8°C bezogen auf eine Ausgangstemperatur von 23,3°C.

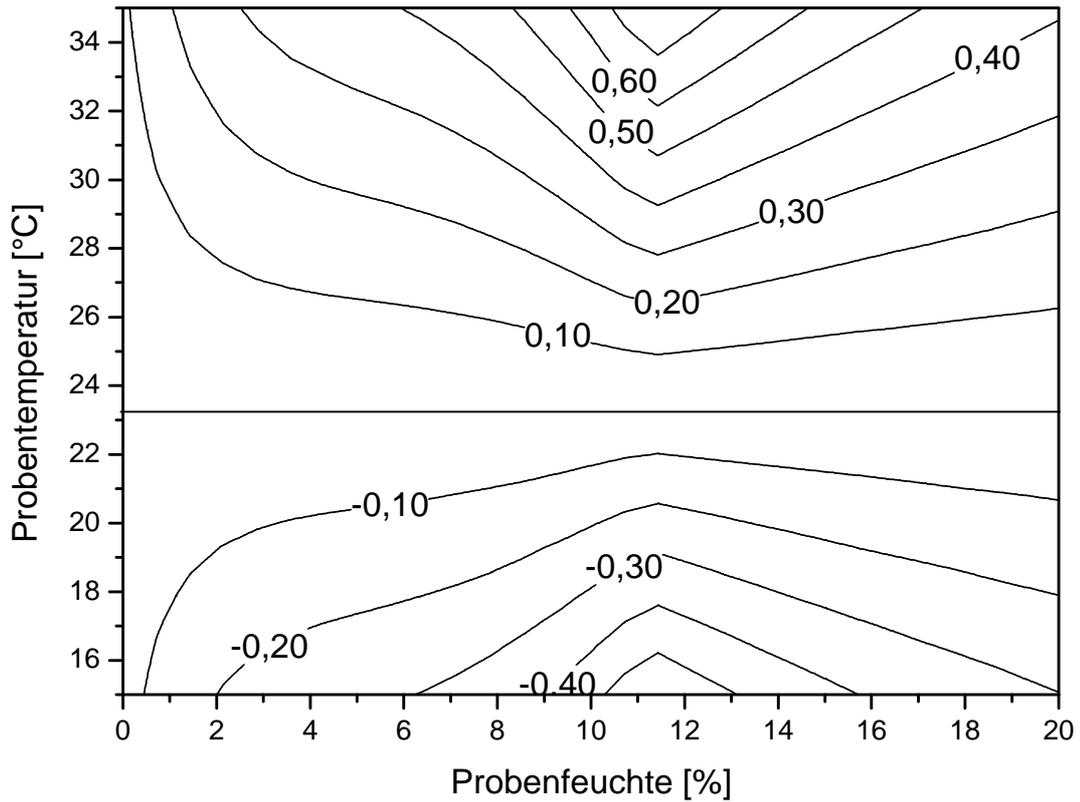


Abb. 4-43: bereinigter Temperatureffekt auf den A-Wert bezogen auf die Temperatur des zu verwendenden Standarddatensatzes (23,3°C)

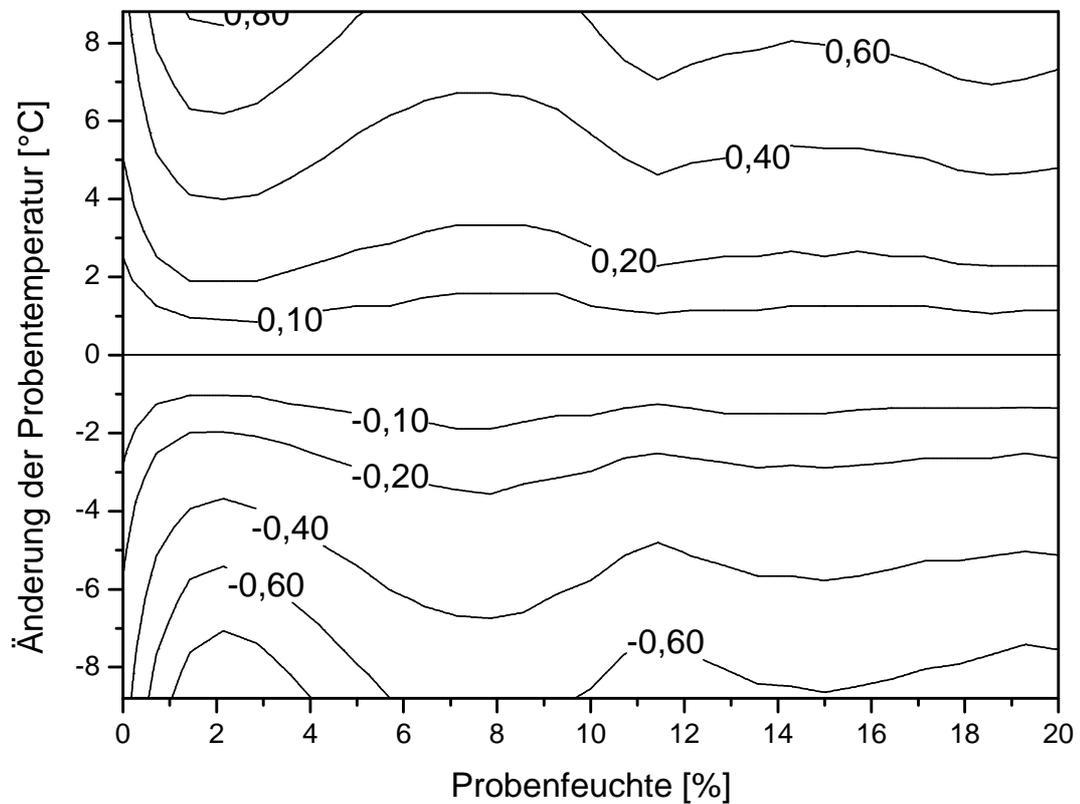


Abb. 4-44: Abhängigkeit der Feuchtebestimmung von Temperatur und Feuchte, wenn eine Kalibrierung auf der Grundlage des A-Werts angefertigt wurde (Ausgangstemperatur 23,3°C)

In einem Feuchtebereich zwischen 6 und 11 Prozent ist demzufolge der Einfluss der Proben­temperatur geringfügig stärker ausgeprägt als in anderen Feuchtebereichen.

Ein direkter Vergleich der erstellten Modelle für $F(y)$ - und A -Wert (siehe Tab. 4-13) zeigt, dass die Feuchtemessung unterhalb 7% im $F(y)$ -Modus mit einer geringeren Empfindlichkeit gegenüber der Temperatur verbunden ist als im A -Modus, während oberhalb dieser Feuchte die Feuchtemessung im A -Modus mit einer beträchtlich niedrigeren Empfindlichkeit gegenüber der Temperatur einhergeht und daher der A -Wert als Messgröße im Bereich größerer Feuchten vorzuziehen ist. Insbesondere im bezüglich des $F(y)$ -Werts kritischen Feuchtebereich zwischen 8 und 10% ist eine Kalibrierung auf der Grundlage des A -Werts zu empfehlen.

<u>Model auf der Grundlage des A-Werts</u>		
Feuchtebereich	Temperaturänderung	Änderung des angezeigten Feuchtwerts
0 – 20%	± 2°C	± 0,1 – 0,2%
	± 4°C	± 0,3 – 0,4%
	± 8°C	± 0,6 – 0,8%

<u>Model auf der Grundlage des $F(y)$-Werts</u>		
Feuchtebereich	Temperaturänderung	Änderung des angezeigten Feuchtwerts
0 – 7%	± 2°C	± 0 – 0,1%
	± 4°C	± 0 – 0,2%
	± 8°C	± 0 – 0,4%
7 – 9,5%	± 2°C	± 0,1 – 1,0%
	± 4°C	± 0,1 – 1,5%
	± 8°C	± 0,1 – 2,0%
9,5 – 20%	± 2°C	± 0,7 – 1,2%
	± 4°C	± 1,5 – 1,8%
	± 8°C	± 2,6 – 3,0%

Tab. 4-13: Vergleich der Temperatureffekte bei Verwendung des A -Werts oder des $F(y)$ -Werts als Messgröße.

4.2.6.5. Zusammenfassung der Ergebnisse

Untersuchungen des Temperatureinflusses auf die Feuchtebestimmung zeigen einen ausgeprägten Zusammenhang, sofern der Messung eine Kalibrierung auf der Basis

von $F(y)$ -Werten zugrunde gelegt wird. Auffällig ist der stattfindende Vorzeichenwechsel bezüglich der Feuchtwertänderung im Bereich zwischen 6 und 7% Feuchte. Gleichzeitig zeichnet sich dieser Bereich durch die niedrigste Empfindlichkeit aus, selbst Temperaturänderungen von 10°C zeigen keinen wesentlichen Effekt auf das angezeigte Ergebnis. Im Bereich niedriger Probenfeuchte ist der Temperatureinfluss erwartungsgemäß am niedrigsten. Als problematisch gestaltet sich die Messung im Feuchtebereich zwischen 7 und 13%, da aufgrund des Kalibrierkurvenverlaufs einige Bereiche mathematisch nicht definiert sind. Die Feuchtemessung ohne Temperaturkompensation kann daher in einigen Fällen abgebrochen werden. Grundsätzlich nimmt die Temperaturempfindlichkeit zu, je näher die Probenfeuchte am Extremwert der zugrunde liegenden Kalibrierkurve liegt. Ab einer Probenfeuchte von 14 % ist die Temperatursensitivität als konstant niedrig zu bezeichnen, ist aber größer als im Bereich unterhalb 7%. Für alle Feuchtebereiche gilt, dass die temperaturbedingte Veränderung maßgeblich davon abhängt, ob die Temperatur zunimmt oder abnimmt.

Findet die Feuchtemessung auf der Grundlage von A -Werten statt, so ist der Temperatureinfluss insgesamt geringer. Je nach zu erwartender Probenfeuchte kann der Effekt durch die Wahl der Messgröße reduziert werden: Im Bereich niedriger Feuchte zwischen 0 und 7% ist der $F(y)$ -Wert als Messgröße vorzuziehen und oberhalb der A -Wert.

Wird in einem Feuchtebereich mit größerer Temperaturempfindlichkeit gearbeitet, so ist die vom Hersteller vorhergesehene Temperaturkompensation unerlässlich. Hierzu werden Kalibrierdaten gleichzeitig für unterschiedliche Temperaturwerte hinterlegt. Das Mikrowellen-Feuchtemesssystem kann dann auf der Grundlage dieser zusätzlichen Informationen automatisch den Einfluss der Temperatur mitberücksichtigen.

4.2.7. Einfluss der Schütt- und Stampfdichte

Zunächst wird der Einfluss der Schütt- und Stampfdichte anhand von so genannten *AB*-Diagrammen untersucht. Im Anschluss daran wird ein Modell für den $F(y)$ - und den *A*-Wert erstellt, das den tatsächlichen Einfluss der Packungsdichte auf die Feuchtebestimmung darstellt.

4.2.7.1. *AB*-Diagramme

4.2.7.1.1. *Allgemeines*

Gemäß der Theorie stehen der *A-Wert* als Maß für die Verschiebung der Resonanzfrequenz und der *B-Wert* als Maß für die Dämpfung des Messsignals in direktem Zusammenhang. Dabei liegen Messpunkte von Proben mit dem gleichen Wassergehalt aber unterschiedlicher Schüttdichte auf derselben Geraden. Der vom Messsystem als interner Messwert verwendete Mikrowellen-Feuchtemesswert $F(y)$ ist mathematisch definiert als der Arcustangens des Quotienten aus *B*- und *A-Wert*.

Hierbei wird der Koordinatenursprung als Bezugspunkt für die Berechnung des Winkels α verwendet. Durch dieses Verfahren soll gewährleistet werden, dass die Bestimmung der Feuchte weitestgehend dichteunabhängig ist.

Eine Analyse von *AB*-Diagrammen dient der Überprüfung, ob die physikalischen Grundlagen für die (dichteunabhängige) Feuchtemessung gegeben sind.

Für den Fall, dass die Kurven im *AB*-Diagramm nicht durch den Koordinatenursprung verlaufen bietet das Messsystem die Möglichkeit, durch Setzen von Korrekturwerten (so genannten „Offset-Werten“) dennoch einen Verlauf durch den Nullpunkt zu erreichen.

4.2.7.1.2. *Vorversuche*

Es wurden Untersuchungen an drei Kalibriermustern mit einer Feuchte von 0,3%, 6,9% und 13,60% durchgeführt. Die Proben wurden locker in das Probenröhrchen eingefüllt und sofort vermessen. Um die Schüttdichte zu erhöhen, wurde das Probenröhrchen leicht aufgestampft und das freigewordene Volumen im Röhrchen durch zusätzliches Probenmaterial gleicher Feuchte ergänzt. Anschließend wurde die Probe erneut vermessen. Vor jeder Einzelmessung wurde jeweils ein Nullabgleich mit einem Referenzröhrchen durchgeführt, welches eine annähernd gleiche Eigenabsorption wie das Probenröhrchen aufweist. Auf diese Weise wurde die

Schüttdichte sukzessiv erhöht und die Auswirkung auf die gemessenen *A*- und *B*-Werte beobachtet.

Es war in allen drei Fällen möglich, eine Ausgleichsgerade mit ausreichender Genauigkeit durch die Messpunkte zu legen. Erst die Betrachtung der Ausgleichsgeraden im Bereich des Koordinatenursprungs zeigt, dass zum einen keine der Geraden durch den Nullpunkt verläuft und dass zum anderen der Schnittpunkt dieser Geraden mit der Abszisse unterschiedlich ist (siehe Abb. 4-45). Der Verlauf dieser Geraden durch den Koordinatenursprung ist aber Voraussetzung für die dichteunabhängige Feuchtebestimmung.

Im Fall der Kalibriermuster mit einer Feuchte von 0,3% ist dieses Problem nicht gravierend, da der Schnittpunkt der betreffenden Gerade mit der x-Achse mit einem Wert von 0,14 vergleichsweise nah am Nullpunkt liegt. Im Vergleich dazu liegt der Schnittpunkt bei Proben mit einer Feuchte von 6,9% etwas weiter entfernt bei 0,72.

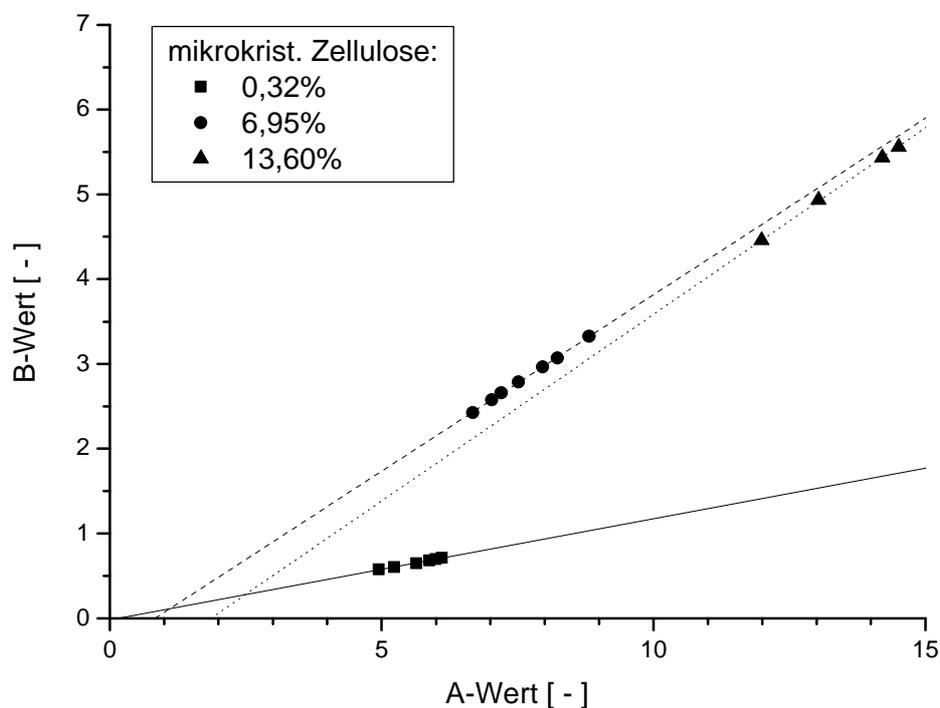


Abb. 4-45: AB-Diagramme von MCC (Vorversuche) dieselben Kurven wie in Diagramm 4-13 dargestellt in einem gemeinsamen Diagramm

Auf gleiche Weise wurden zusätzlich auch feuchte Proben von α -Laktose-Monohydrat und nativer Maisstärke untersucht. Beide Substanzen zeigen ein ähnliches Verhalten wie mikrokristalline Zellulose (siehe Abb. 4-46).

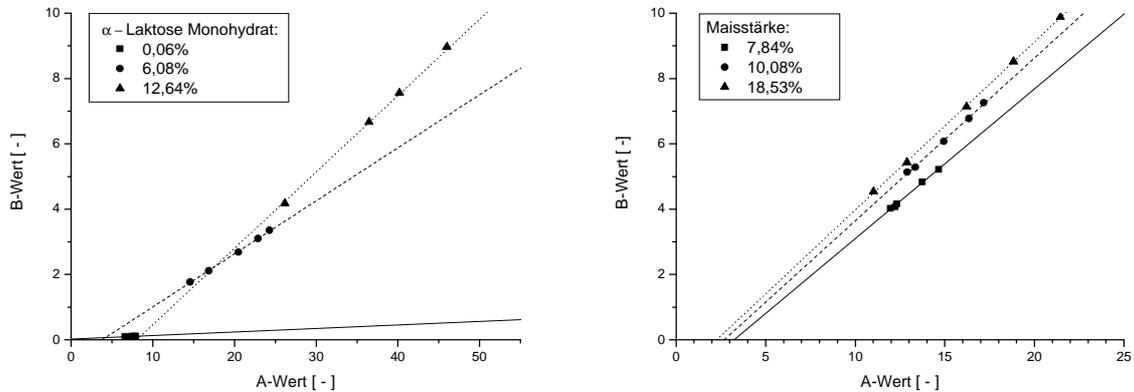


Abb. 4-46: AB-Diagramme von α -Laktose-Monohydrat und nativer Maisstärke

Im Fall von α -Laktose-Monohydrat ist das Ausmaß der Schnittpunktverschiebung bedeutend größer als bei Maisstärke und MCC.

Eine Kompensation der Dichte mittels Korrektur durch Offsetwerte ist wie Abb. 4-47 zeigt nur bei Maisstärke sinnvoll, da hier die Schnittpunkte vergleichsweise nah beieinander liegen.

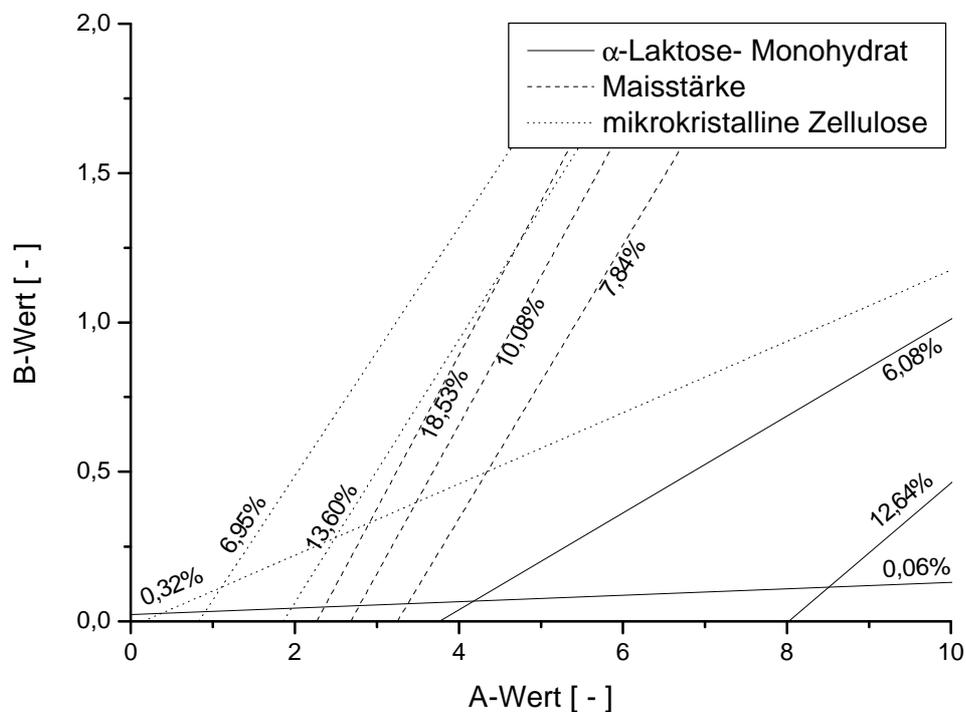


Abb. 4-47: AB-Diagramme von Laktose, Maisstärke und MCC (Detailansicht!)

Zur Untersuchung einer möglichen Systematik wird das Verhalten der Schnittpunktverschiebung im zugehörigen *AB*-Diagramm anhand von 8 Feuchtemustern aus dem gesamten Kalibrierbereich (0 bis 20%) bestimmt (siehe Abb. 4-48). Das Erstellen eines entsprechenden Diagramms wurde bereits unter 4.2.7.1 aufgeführt.

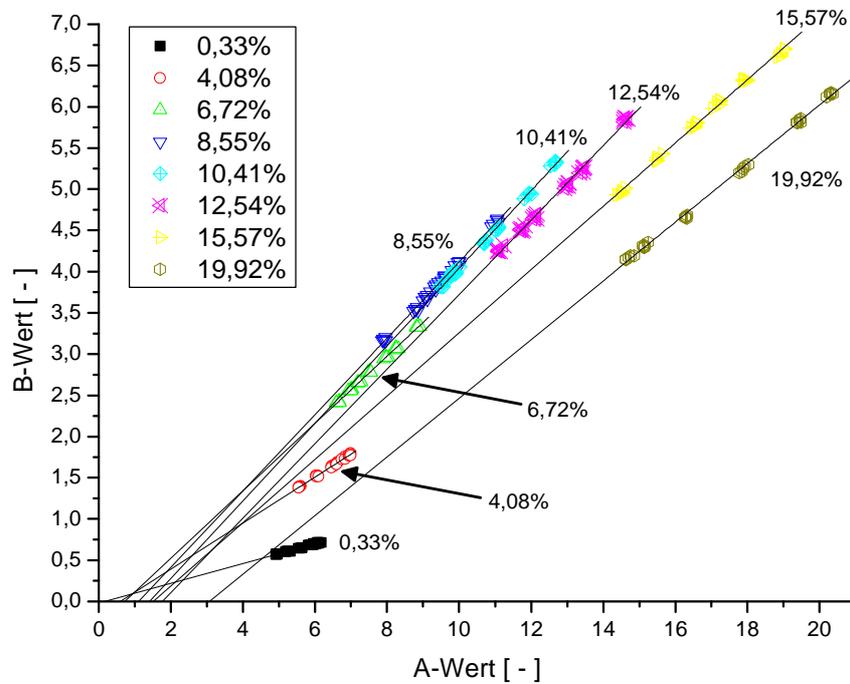


Abb. 4-48: *AB*-Diagramm von verschiedenen Kalibriermustern in einem Feuchtebereich von 0 und 20%

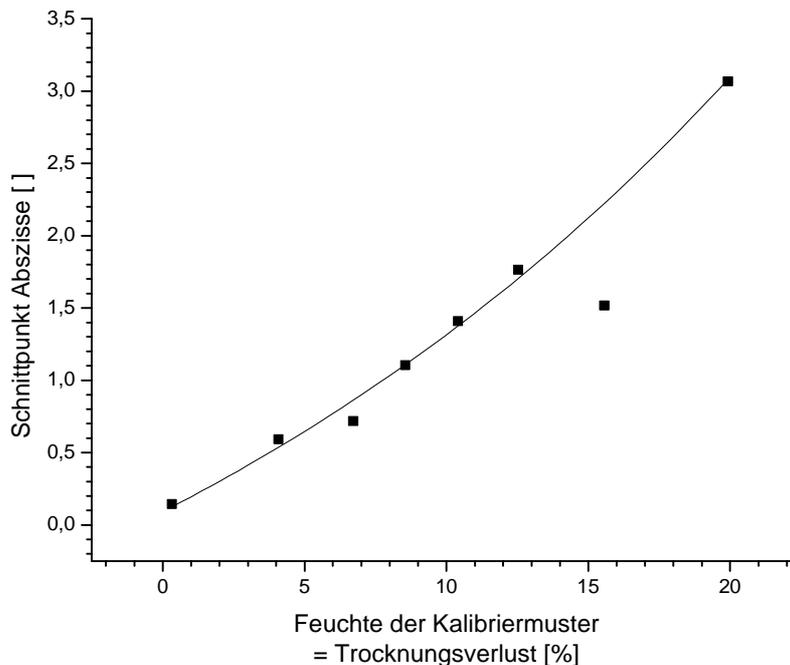


Abb. 4-49: Zusammenhang zwischen dem Schnittpunkt der Stützgeraden mit der Abszisse und der Probenfeuchte

Aus diesem Diagramm geht hervor, dass jeweils alle Messpunkte zu Proben gleicher Feuchte aber unterschiedlicher Dichte auf derselben Geraden liegen. In keinem Fall verläuft eine der Geraden durch den Koordinatenursprung. Dabei gibt es eine klare Korrelation zwischen der Probenfeuchte und dem x-Achsen-Schnittpunkt: Mit zunehmender Feuchte verschiebt sich der Schnittpunkt mit der Abszisse zu größeren Werten (siehe dazu Abb. 4-49).

In Abb. 4-50 werden „Originalwerte“ mit „korrigierten“ Werten verglichen. Die „korrigierten“ Feuchtemesswerte sind auf der Grundlage der gleichen A - und B -Werte berechnet worden wie die „Originalwerte“, jedoch mit dem Unterschied, dass in diesem Fall nicht der Koordinatenursprung, sondern der Schnittpunkt der Geraden mit der x -Achse gewählt wurde. Auch die korrigierten Feuchtemesswerte zeigen den charakteristischen Kurvenverlauf, liegen jedoch grundsätzlich oberhalb der Originalwerte.

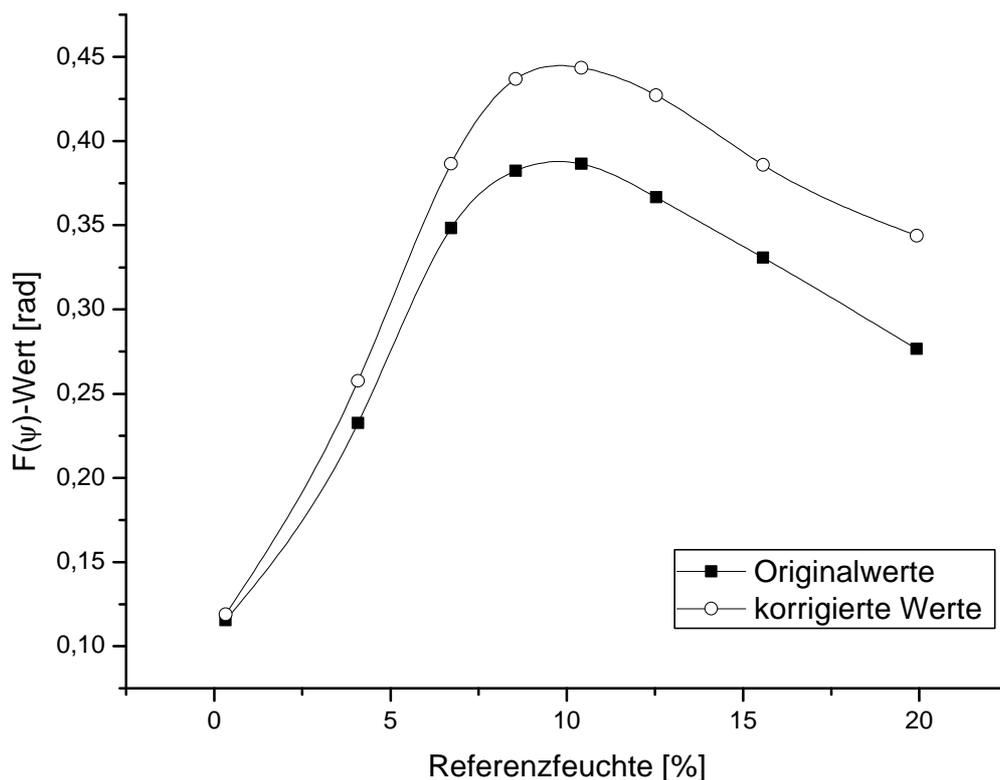


Abb. 4-50: Vergleich von bestimmten und korrigierten $F(\mathbf{y})$ -Werten

Zusätzlich werden an dieser Stelle auch die Messwerte der gemeinsamen Versuchsreihe „Alterung II / Schüttdichte“ (siehe Kapitel 4.2.7) analog zu den vorangegangenen Daten ausgewertet. Die Aufbereitung der Daten zeigt, dass die Dauer der Lagerung keinen Einfluss auf die Feuchtebestimmung hat, und dass es

keine eindeutigen Unterschiede zwischen den an unterschiedlichen Tagen hergestellten Proben gibt (siehe Anhang). Daher ist es legitim, alle Daten als eine Grundgesamtheit zu betrachten und eine nichtlineare Regression durchzuführen. Ein akzeptables Ergebnis konnte mit einer Ausgleichskurve auf der Basis eines Polynoms vierten Grades erzielt werden. Aufgrund der großen Streuung der Einzelwerte ist der Verlauf der Ausgleichskurve stark fehlerbehaftet, was sich in einem niedrigen Korrelationskoeffizienten ($R=0,8971$) äußert. Das Diagramm 4-51 zeigt zusätzlich zu der Anpassungskurve auch die Konfidenz- und Prognoseintervalle bei einer angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit von 5%.

Somit konnte gezeigt werden, dass das Verhalten von MCC im *AB*-Diagramm einer ausgeprägten Systematik unterliegt.

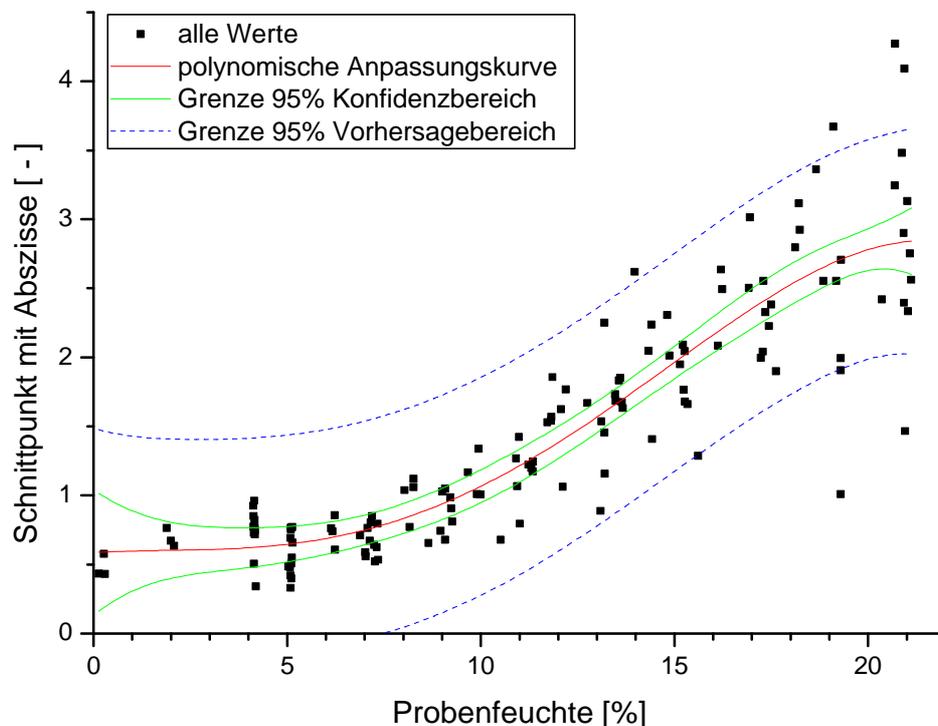


Abb. 4-51: Zusammenhang dem Schnittpunkt der Stützgeraden mit der Abszisse und der Probenfeuchte

Eine ebenfalls ausgeprägte Systematik zeigt das Verhalten der Schüttdichte gegenüber der Probenfeuchte (siehe Abb. 4-52). Der Verlauf der Datenpunkte lässt sich am besten mit einer polynomischen Anpassungskurve beschreiben. Nach Durchlaufen eines Minimums im Bereich zwischen 6 und 10% Feuchte folgt ein Maximum zwischen 14 und 20%. Eine präzisere Lokalisation der beiden Extremwerte ist aufgrund der starken Streuung nicht möglich. Beim direkten Vergleich mit dem

Verlauf der Kalibrierkurve fällt auf, dass deren Maximum bei einer ähnlichen Probenfeuchte liegt, wie das Minimum der Schüttdichtekurve.

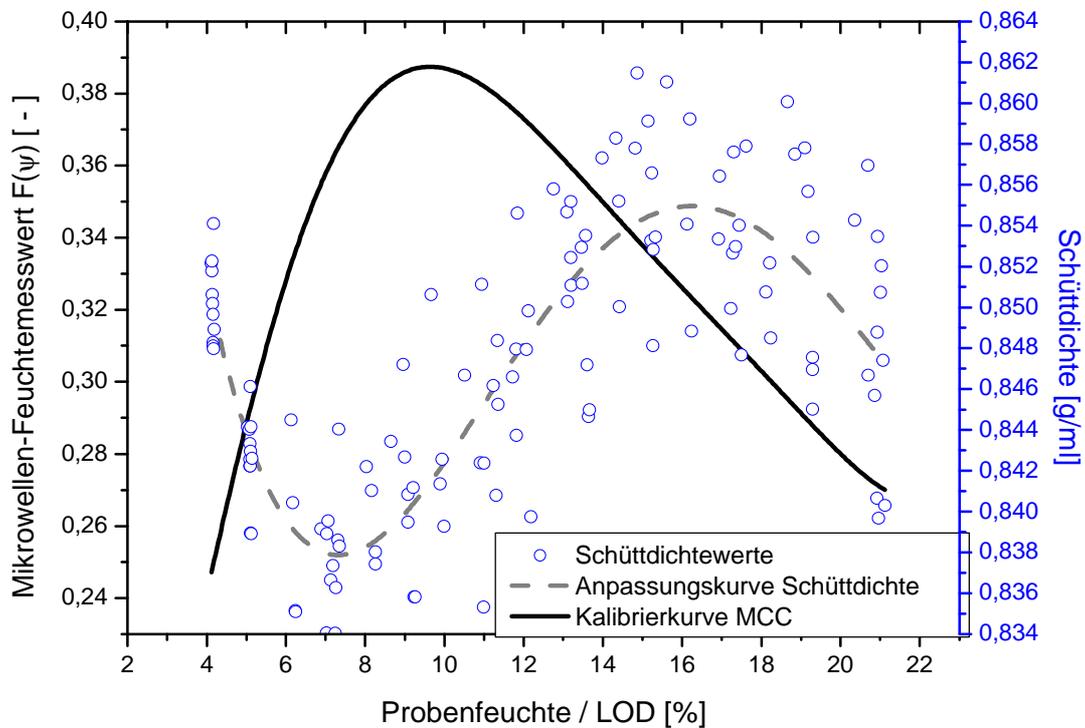


Abb. 4-52: Einfluss der Probenfeuchte auf deren Schüttdichte

4.2.7.1.3. Zusammenfassung AB-Diagramme

Werden durch Messpunkte im AB-Diagramm Geraden gezogen, so zeigen diese eine von der Probenfeuchte abhängige Steigung und einen ebenfalls von der Feuchte abhängigen Schnittpunkt mit der x-Achse. Dieser Schnittpunkt befindet sich umso weiter vom Koordinatenursprung entfernt, je höher der Wassergehalt der Probe ist. Da das Messsystem für die Berechnung des Mikrowellen-Feuchtemesswerts $F(y)$ grundsätzlich den korrespondierenden Datenpunkt im AB-Diagramm mit dem Nullpunkt des karthesischen Diagramms verbindet, kann es über einen weiten Feuchtebereich nicht zu einer (Schütt-)Dichte unabhängigen Bestimmung des Messwerts kommen, da der berechnete Winkel α_F sich zum Teil deutlich von dem „richtigen“ Winkel α unterscheidet (siehe Abb. 4-53). Dieses Verhalten wird in Abschnitt 4.3.3 unter dem Aspekt der Präzision behandelt.

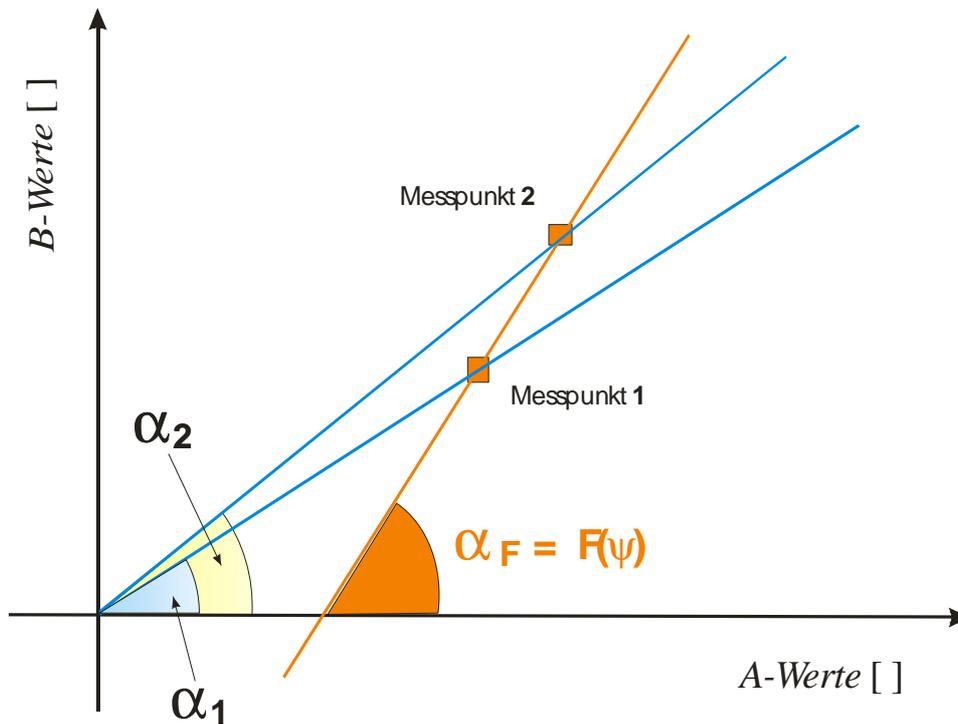


Abb. 4-53: Abhängigkeit der Feuchtemessung von der Schüttdichte

4.2.7.2. Gewinnung von Modelldaten

Grundsätzlich gibt es zwei Möglichkeiten, wie Proben für die Untersuchung des Schüttdichteinflusses präpariert werden können: Nach dem Aufstampfen des gefüllten Probenröhrchens kann entweder das freigewordene Volumen durch weiteres Probenmaterial ergänzt werden oder nicht. Die erste Variante hat den Vorteil, dass die Probe im Gefäß stets ein definiertes Volumen annimmt, während im zweiten Fall eine deutlich homogenere Dichteverteilung der Pulversäule erreicht wird. Die präzise Berechnung der tatsächlichen Schüttdichte der Substanz setzt voraus, dass die Probe grundsätzlich ein definiertes Volumen annimmt. Nur die erste Variante kann sicherstellen, dass die Schüttung im Probengefäß das gesamte Volumen einnimmt und ist deshalb vorzuziehen. Dem Nachteil einer möglichen Inhomogenität wird durch Mehrfachbestimmung entgegengetreten.

Wie bereits in Kapitel 4.2.5.3 erwähnt, wurde der Einfluss der Probenalterung und der Schüttdichte in einer gemeinsamen Versuchsreihe untersucht.

Hergestellt wurden an drei Tagen 10 Ansätze mit einer Feuchte zwischen 4 und 20%. Im Gegensatz zur Untersuchung der Alterung in Abschnitt 4.2.5.3 wurden zusätzlich noch zwei weitere Muster im Feuchtebereich zwischen 0 und 4% angefertigt. Wie unter 4.2.5.3.1 beschrieben wurden die Muster über verschiedene Zeiträume

gelagert und dann bei 3 bis 5 unterschiedlichen Verdichtungszuständen vermessen. Die jeweils vorliegende Schüttdichte wurde mathematisch aus dem bekannten Volumen des Probenröhrchens und der durch Rückwiegen bestimmten Probenmasse berechnet. Bei Dreifachbestimmung einer Probe besteht der gesamte Datensatz aus 1680 Werten.

4.2.7.3. Daten für die Modellerstellung

Berechnet wurde jeweils die absolute Differenz zwischen den $F(y)$ -Werten bei unterschiedlichen Verdichtungszuständen. Dabei zeigt sich, dass die Veränderung der Schüttdichte in einem linearen Verhältnis zu dem gemessenen $F(y)$ -Wert steht.

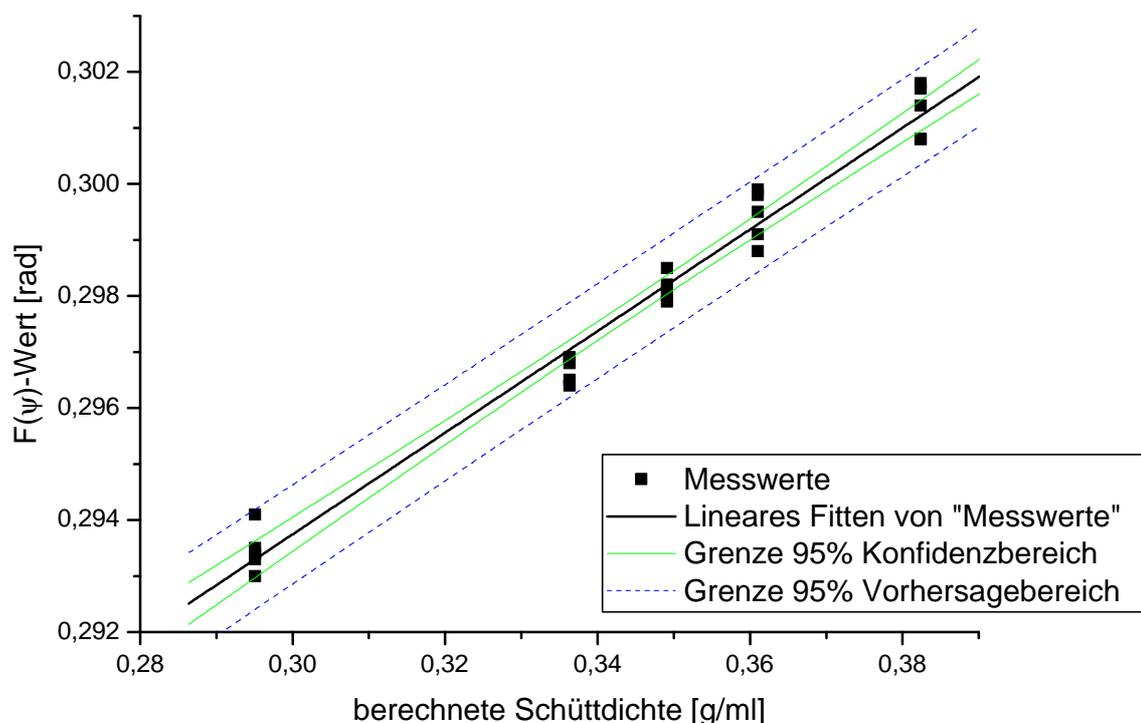


Abb. 4-54: Linearer Zusammenhang zwischen der Veränderung der Schüttdichte und dem $F(y)$ -Wert am Beispiel einer Probe mit 5,2% Feuchte

Abb. 4-55 stellt linearisierten den Effekt der Schüttdichte über den gesamten untersuchten Feuchtebereich dar.

Im Gegensatz zum Temperatureinfluss beeinflusst die Schüttdichte die $F(y)$ -Werte mit einheitlicher Tendenz: Mit zunehmender Probenfeuchte nimmt der Einfluss der Schüttdichte zu.

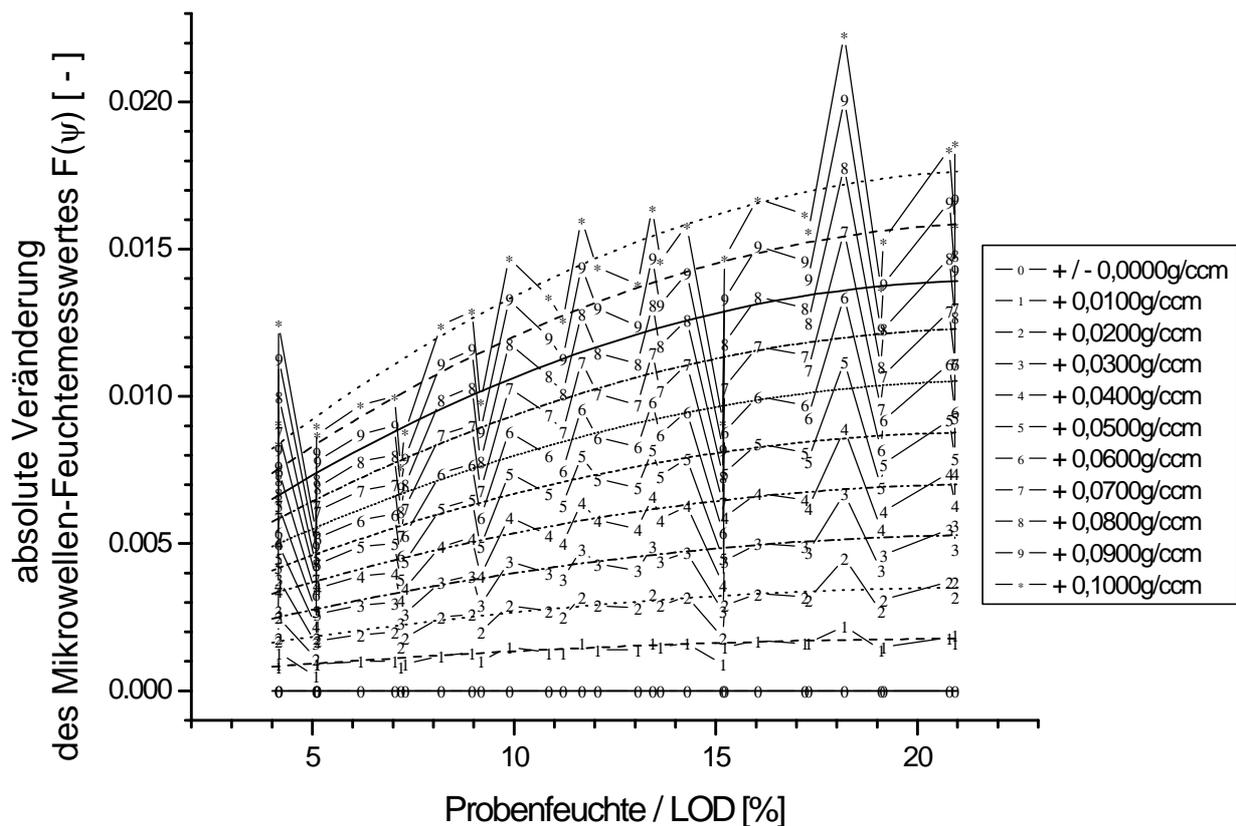


Abb. 4-55: Gesamtdarstellung des Schüttdichteeinflusses auf den $F(y)$ -Wert

4.2.7.4. Model auf der Basis von $F(y)$ -Werten

In Anlehnung an das Temperaturmodell in Abschnitt 4.2.4 wird auch das Schüttdichtemodell in mehreren Schritten erstellt:

Wie am Beispiel von Abb. 4-54 dargestellt, kann der Effekt der Schüttdichte auf die Veränderung des $F(y)$ -Werts durch eine lineare Anpassungskurve ausgedrückt werden. Zu jedem vermessenen Feuchtemuster wird die 1. Ableitung der entsprechenden Geraden berechnet. Da kein wesentlicher Einfluss der Lagerungsdauer festgestellt werden konnte, wurde jeweils der Mittelwert über die 4 Lagerungsniveaus für die weitere Auswertung verwendet. Werden alle diese Steigungen zusammengefasst (siehe Abb. 4-56), so zeigt sich, dass die Steigung der Anpassungskurven in einem linearen Verhältnis zur Probenfeuchte steht.

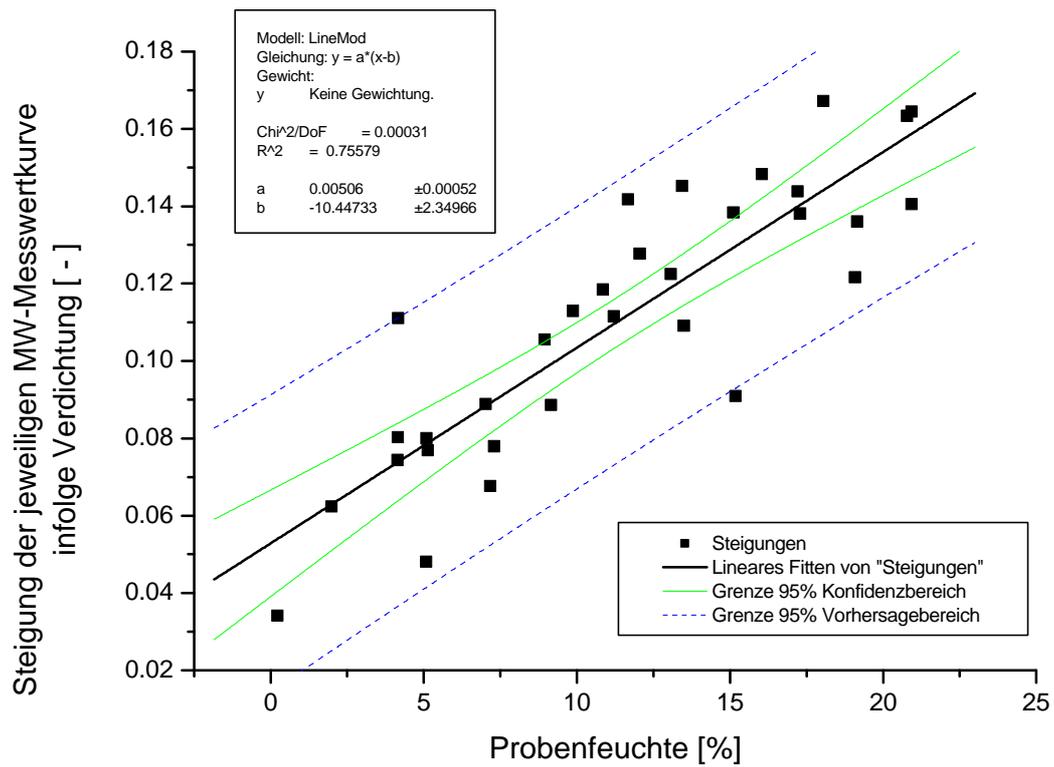


Abb. 4-56: Steigung der linearen Anpassungskurven in Abhängigkeit von der Probenfeuchte

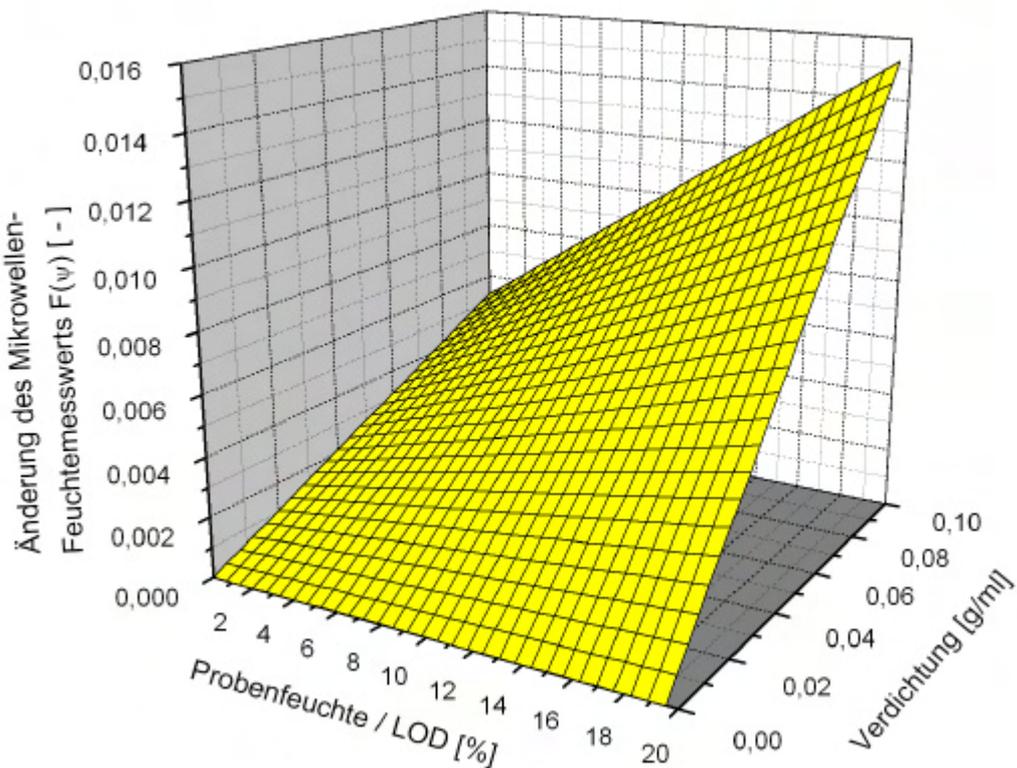


Abb. 4-57: Einfluss der Schüttdichte auf den $F(\psi)$ -Wert

In Abb. 4-57 ist dieser Zusammenhang dreidimensional dargestellt. Zum besseren Verständnis der Dimension einer Schüttdichte werden in Abb. 4-58 die zur Erzielung einer bestimmten Schüttdichte notwendigen Pulvermengen angegeben.

Verdichtung [g/ml]	Gesamtmasse Probe [g]	notwendige Veränderung der Pulvermenge	
		absolut [g]	relativ [%]
0,00	7,65	---	---
0,01	7,95	0,30	4%
0,05	8,96	1,31	17%
0,1	10,25	2,60	34%

Abb. 4-58: Veranschaulichung der Verdichtung

Nach Verrechnung der Dichte-Informationen aus Abb. 4-57 mit dem Standarddatensatz ergibt sich ein Modell, das die Abhängigkeit $F(y)$ -Werts von der Dichte darstellt (siehe Abb. 4-59). Auf eine dreidimensionale Darstellung wurde an dieser Stelle verzichtet, weil der Einfluss der Schüttdichte visuell kaum erkennbar ist.

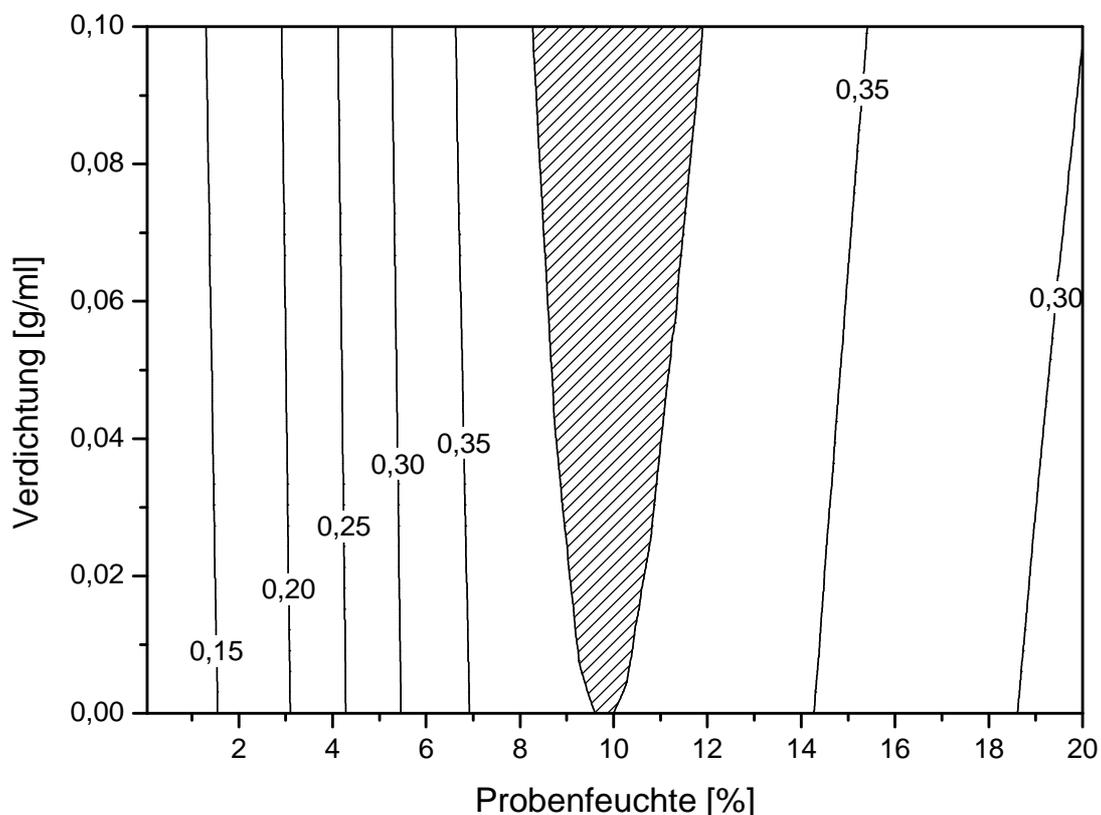


Abb. 4-59: Abhängigkeit des $F(y)$ -Werts von der Schüttdichte

Das Höhenliniendiagramm zeigt einen segmentartigen Aufbau, der darauf beruht, dass sich der $F(y)$ -Wert auch bei stärkerer Verdichtung nur wenig verändert. Der schraffiert dargestellten Bereich zwischen 8 und 12 % Feuchte markiert eine Zone, in der die $F(y)$ -Werte größer sind als der Maximalwert der zugehörigen Kalibrierkurve. Deshalb ist diese Zone für die Berechnung des entsprechenden Feuchtwerts mathematisch nicht definiert. Dieser Bereich ist bei sehr geringer Verdichtung verhältnismäßig klein, vergrößert sich aber deutlich mit zunehmender Verdichtung.

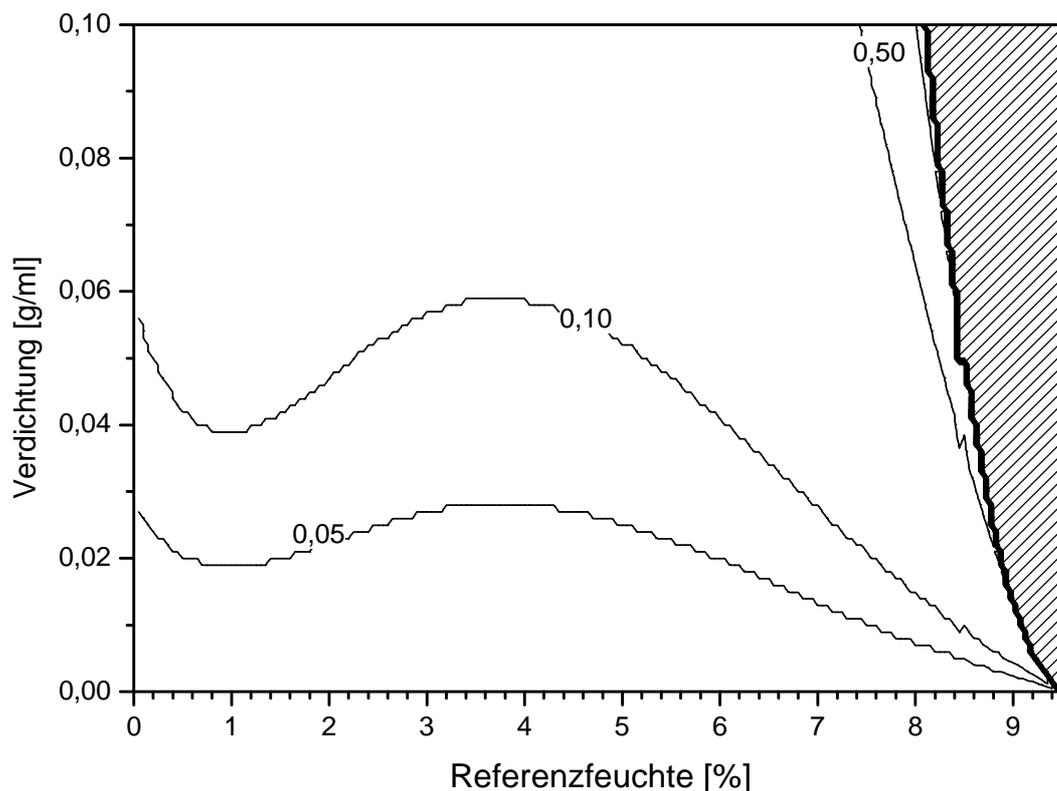


Abb. 4-60: Abhängigkeit der Feuchtebestimmung (Feuchtebereich 0,0 – 9,5 %) von Schüttdichte und Feuchte, wenn eine Kalibrierung des $F(y)$ -Werts zugrunde liegt

Diese Beobachtung wird durch das Höhenlinien-Diagramm 4-60 für den Feuchtebereich 0 bis 9,5% bestätigt. Kleinere Veränderungen der Schüttdichte bis 0,01 g/ml führen zu einer vernachlässigbaren Veränderung der angezeigten Feuchte über ein Feuchteintervall von 0 bis 8%. Selbst größere Verdichtungen (bis 0,05 g/ml) führen in diesem Feuchtebereich zu einer Erhöhung des bestimmten Feuchtwerts um maximal 0,1 bis 0,2%.

Zwischen 8 und 12% befindet sich der Bereich, in dem je nach Verdichtung eine Feuchtemessung nicht möglich ist, weil der entsprechende $F(y)$ -Wert größer als der Maximalwert der Kalibrierkurve ist. In diesem Bereich ist, sofern eine Messung überhaupt möglich ist, die Empfindlichkeit am größten.

Wie bereits bei dem Temperaturmodell beobachtet, ist die Empfindlichkeit oberhalb einer Probenfeuchte von 9,5% größer als unterhalb. In diesem Fall ist der Unterschied zwischen den beiden Abschnitten des Feuchtespektrums deutlich geringer ausgeprägt. Während eine Verdichtung um 0,01 g/ml im Feuchtebereich kleiner als 8% zu einer Änderung des Feuchtwerts um plus 0,05% führt, ist im Bereich zwischen 12 und 20% eine Zunahme von 0,1% zu erwarten (vergleiche Abb.4-61).

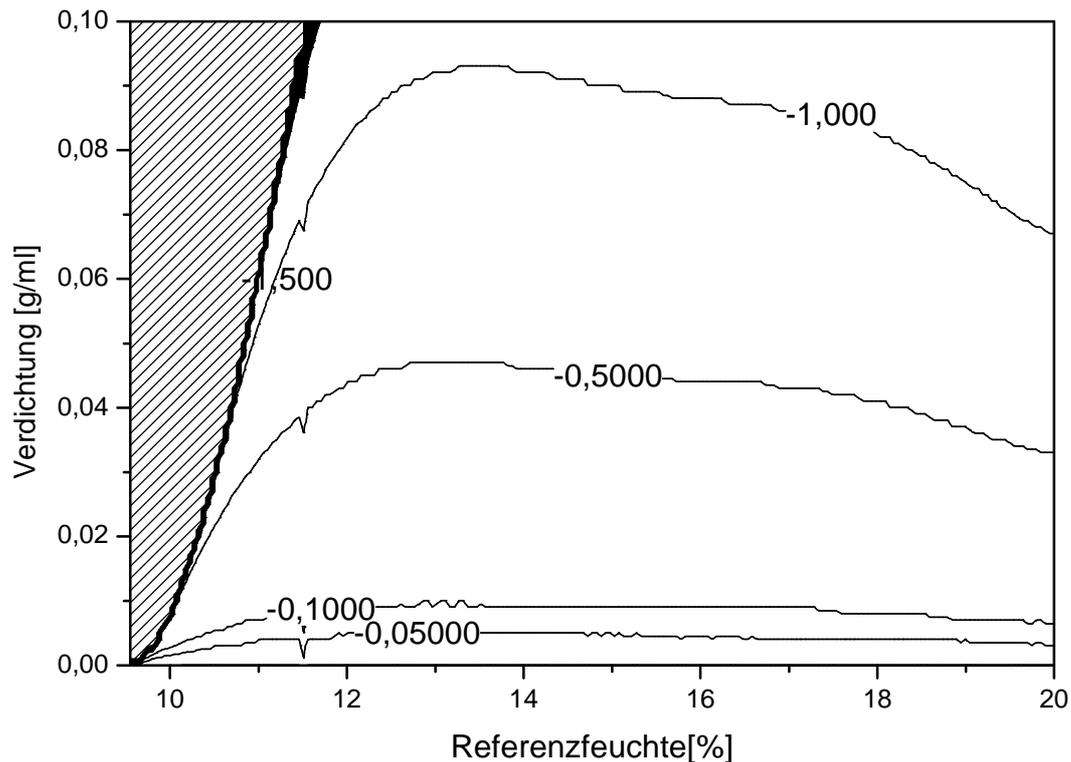


Abb. 4-61: Abhängigkeit der Feuchtebestimmung (Feuchtebereich 9,50 – 20,0 %) von Schüttdichte und Feuchte, wenn eine Kalibrierung des $F(y)$ -Werts zugrunde liegt

4.2.7.5. Model auf der Basis von A -Werten

Die Erstellung des entsprechenden Modells auf der Grundlage von A -Werten verläuft analog zur Modellerstellung auf der Basis von $F(y)$ -Werten.

Auch bei den A -Werten ist ein linearer Zusammenhang zwischen dem Messwert und der Schüttdichte gegeben. Dies wird an einem konkreten Beispiel in Abb. 4-62 verdeutlicht. Werden alle berechneten Steigungen (vergleiche vorherigen Abschnitt 4.2.7.4) gegen die Probenfeuchte aufgetragen, so ist genauso wie beim entsprechenden $F(y)$ -Wert-Modell ein einfacher Zusammenhang erkennbar. Während im Fall der $F(y)$ -Werte die berechneten Steigungen linear mit der Feuchte

zusammenhängen, ist bezüglich der *A*-Werte ein polynomischer Zusammenhang erkennbar (siehe Abb. 4-63).

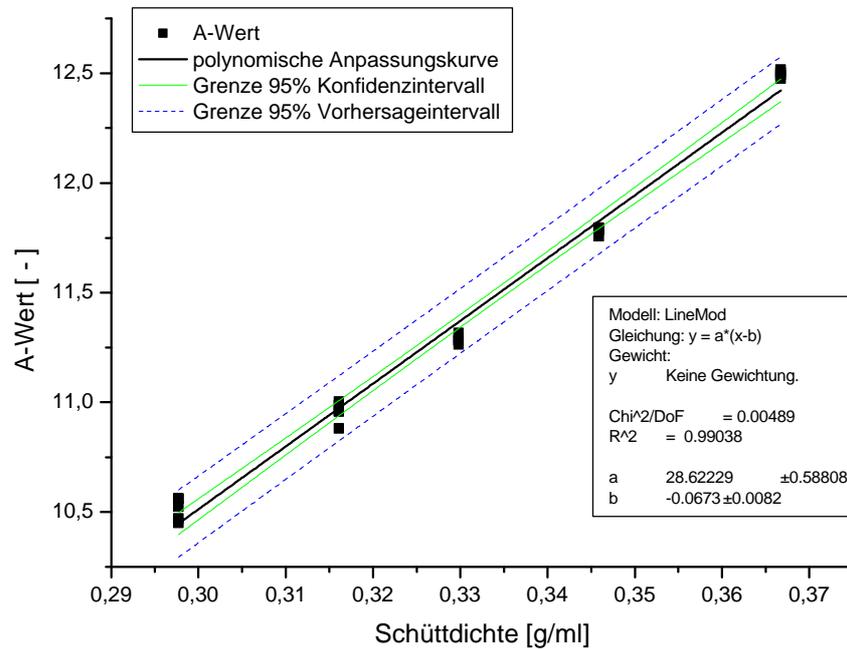


Abb. 4-62: Linearer Zusammenhang zwischen der Veränderung der Schüttdichte und dem $F(y)$ -Wert am Beispiel einer Probe mit 11,3 % Feuchte

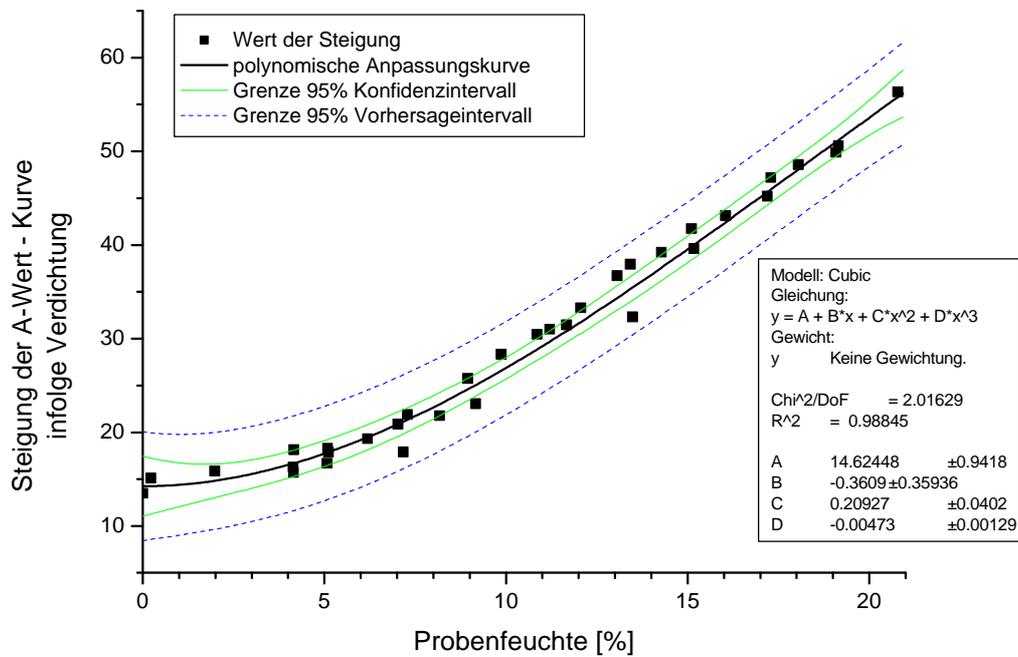


Abb. 4-63: Steigung der linearen Anpassungskurven in Abhängigkeit von der Probenfeuchte

Werden diese Modelldaten mit dem Standarddatensatz verrechnet, dann ergibt sich das in Abb. 4-64 dargestellte Modell. Es zeigt, dass mit zunehmender Schüttdichte der *A-Wert* größere Werte annimmt, und dass dieser Effekt im Bereich höherer Probenfeuchten stärker ausgeprägt ist.

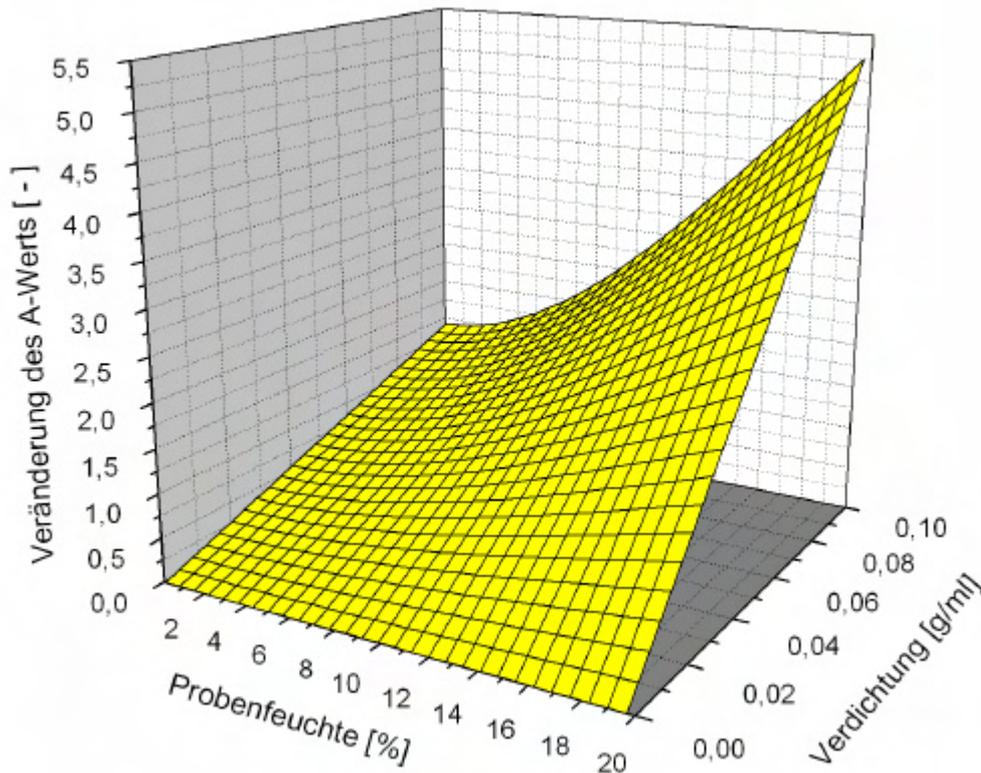


Abb. 4-64: Veränderung des *A-Werts* in Abhängigkeit von Temperatur und Probenfeuchte

Da die Kalibrierkurve auf der Grundlage des *A-Werts* eine stetige Steigung aufweist, gibt es im entsprechenden Modell keine Bereiche, in denen die Feuchtebestimmung mathematisch nicht definiert ist. Abb. 4-65 zeigt daher das fertige Modell über den gesamten berechneten Feuchtebereich von 0 bis 20%. Bedingt durch den Verlauf der Kalibrierkurve und das in Abb. 4-64 dargestellte Verhalten ergeben sich Bereiche höherer Empfindlichkeit zwischen 0 und 4% sowie zwischen 14 und 20%. Dazwischen ist die Sensitivität deutlich niedriger. Wird die Schüttdichte der Probe um ca. 0,01 g/ml erhöht, so ist nahezu über den ganzen Feuchtebereich mit einer Erhöhung des angezeigten Feuchtwerts um höchstens 0,5% zu rechnen. Sofern nicht in einem Feuchtebereich von 8 bis 12% gearbeitet wird, zeigt das Modell auf der Grundlage des *A-Werts* eine deutlich niedrigere Empfindlichkeit gegenüber der Schüttdichte als das entsprechende Modell für den *F(y)-Wert*.

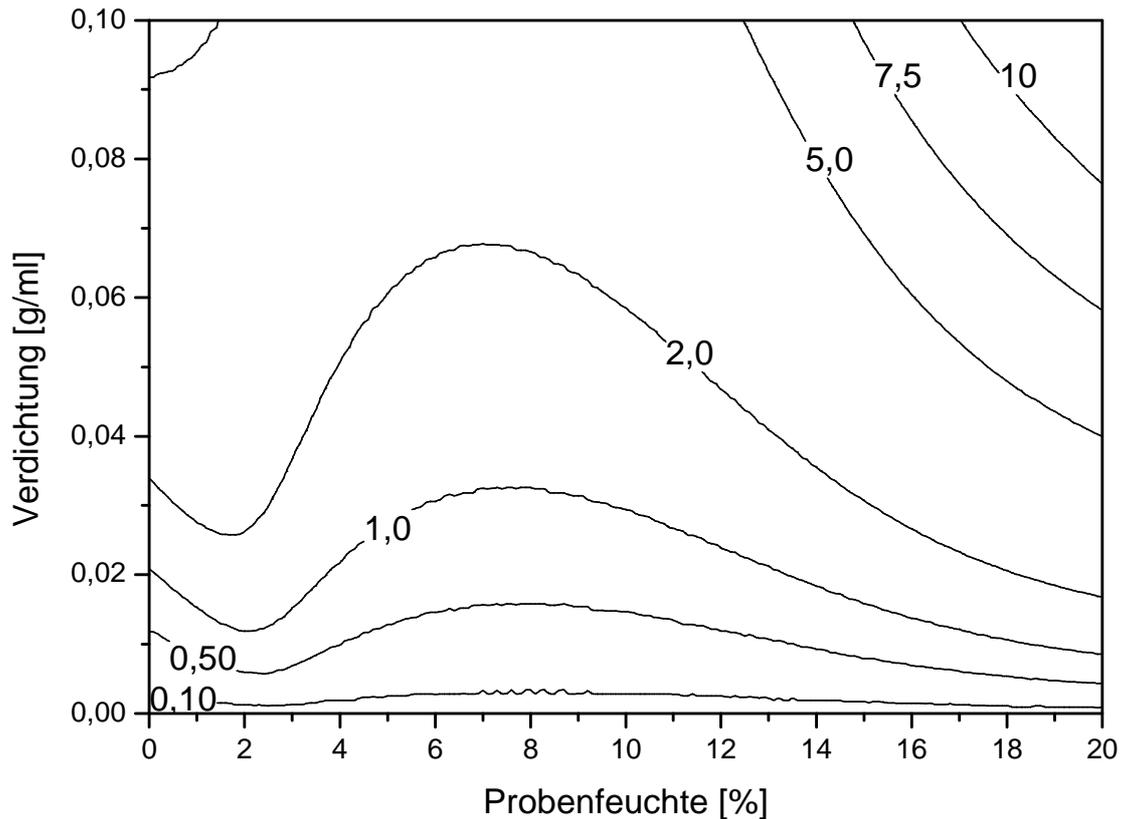


Abb. 4-65: Abhängigkeit der Feuchtebestimmung von Schüttdichte und Feuchte, wenn eine Kalibrierung des *A-Werts* zugrunde liegt

Durch zehnfaches Befüllen eines Probengefäßes mit Stichproben aus einem konditionierten Ansatz wurde festgestellt, dass die Streuung der erzielten Schüttdichten bei weitestgehend erschütterungsfreier Handhabung bei 0,002 g/ml liegt.

4.2.7.6. Zusammenfassung

Die verwendete Modellsubstanz mikrokristalline Zellulose zeigt bezüglich der Feuchtemessung eine Abhängigkeit von der Schüttdichte. Dieser Effekt zeigt sich bei der Auswertung von *AB-Wert* Diagrammen. Datenpunkte von Proben gleicher Feuchte aber unterschiedlicher Schüttdichte liegen dabei auf gemeinsamen Geraden. Solche Geraden für Proben unterschiedlicher Feuchte verlaufen dabei nicht durch einen gemeinsamen Schnittpunkt. Eine Lösung des Problems durch Einführung eines konstanten Korrekturwerts (*Offset-Werts*) ist nicht möglich, weil der Schnittpunkt der Stützgeraden und der x-Achse abhängig von der Probenfeuchte und deshalb veränderlich ist.

Somit ist nur die Vermessung von Proben in einem engen Feuchtebereich unabhängig von der Schüttdichte möglich. Das Messverhalten einer Probe ist substanzabhängig. Deshalb können diese Ergebnisse nicht pauschal auf andere Stoffe übertragen werden.

Eine Kalibrierung über einen großen Feuchtebereich ist bei der verwendeten mikrokristallinen Zellulose nur dann sinnvoll, wenn gewährleistet werden kann, dass die Schüttdichte der Proben nur minimal schwankt. Dabei muss die Schüttdichte für Proben unterschiedlicher Feuchte nicht zwangsläufig gleich sein, sondern es kommt darauf an, dass die Dichte von Proben gleicher Feuchte reproduzierbar ist, denn es gibt einen direkten Zusammenhang zwischen der Feuchte einer Probe und deren Schüttdichte.

Der tatsächliche Effekt der Schüttdichte auf die Bestimmung des Feuchtwerts ist gering, sofern der Feuchtemessung eine Kalibrierung auf der Basis von $F(\mathbf{y})$ -Werten zugrunde liegt. Etwas stärker ist die Abhängigkeit bei einer entsprechenden Kalibrierung auf der Grundlage von A -Werten ausgeprägt.

4.2.8. Zusammenfassung und Diskussion

Für die Messungen zur Charakterisierung der Methode wird mikrokristalline Zellulose als Modellsubstanz ausgewählt, da aufgrund günstiger Substanzeigenschaften die Herstellung von Kalibriermuster mit einer Feuchte zwischen 0 und 20% in reproduzierbarer, homogener Qualität möglich ist. MCC ist ein bedeutender Hilfsstoff mit entsprechend großer Verbreitung in der pharmazeutischen Industrie. Darüber hinaus weist MCC einen interessanten, gleichzeitig aber aufgrund des Maximums auch problematischen Verlauf der Kalibrierkurve auf.

Vergleichende Messungen an unterschiedlichen Hilfsstoffen ergeben, dass der Verlauf von Kalibrierkurven in großem Maße von der **Identität** der Probe abhängig ist. Dies trifft sowohl auf das Verhalten des $F(y)$ - als auch auf des A -Werts zu.

Eine Übertragung von Kalibrierdaten auf eine andere Substanz ist nur in Ausnahmefällen möglich. Das bedeutet, dass nahezu für jeden Stoff oder jedes Stoffgemisch eine individuelle Kalibrierkurve erstellt werden muss.

Auch die verwendete **Sorte** des Hilfsstoffs hat einen Einfluss auf das Messverhalten. Häufig ist dieser Einfluss so gering ausgeprägt, dass er vernachlässigt werden kann. Dennoch sollte dieser Parameter nicht grundsätzlich außer Acht gelassen werden. Obwohl es sich bei Avicel PH 102 und Vivapur 102 um vergleichbare Rohstoffe mit identischer Anwendung handelt, wurde ein abweichendes Kalibrierverhalten festgestellt.

Das Übertragen von Kalibrierdaten vergleichbarer Rohstoffe ist prinzipiell möglich, sollte aber nur mit einer gewissen Vorsicht durchgeführt werden.

Die untersuchten **Messgrößen** $F(y)$ -Wert und A -Wert sind grundsätzlich für die Feuchtemessung geeignet. Obwohl beide Größen in einem direkten Verhältnis zueinander stehen, zeigen sie ein unterschiedliches Kalibrierverhalten.

Welche Messgröße sich für die Messung am besten eignet, muss für jede Substanz individuell untersucht werden. Die $F(y)$ - Kurven weisen in der Regel eine größere Steigung als die A -Wert-Kurven auf und sind wegen der höheren Genauigkeit Messgröße der Wahl. Einige Substanzen wie beispielsweise MCC zeigen ein problematisches Kalibrierverhalten. Bei solchen Substanzen weisen die

Kalibrierkurven einen Extremwert auf, was dazu führt, dass einem $F(y)$ -Wert zwei Feuchtwerte zugeordnet werden können. Auch wenn dieses Problem mittels Kurvenfaltung gelöst werden kann, bleiben die Bereich niedriger Steigung und damit auch geringer Empfindlichkeit im Bereich des Extremwerts bestehen. A -Wert-Kurven zeichnen sich über weite Feuchtebereiche durch eine stetige Steigung aus, und bieten sich deshalb als Alternative an. Allerdings muss die im Gegensatz zu $F(y)$ -Kurven erhöhte Streuung beachtet werden.

Untersuchungen des **Temperatureinflusses** auf die Feuchtebestimmung zeigen einen ausgeprägten Zusammenhang, sofern der Messung eine Kalibrierung auf der Basis von $F(y)$ -Werten zugrunde gelegt wird. Findet die Feuchtemessung dagegen auf der Grundlage von A -Werten statt, so ist der Temperatureinfluss vernachlässigbar. Auffällig ist der stattfindende Vorzeichenwechsel bezüglich der Feuchtwertänderung im Bereich zwischen 6 und 7% Feuchte. Eine Erhöhung der Temperatur führt bis zu einer Feuchte von 9,5 % zu einer Erhöhung des angezeigten Feuchtwerts, danach zu einer Erniedrigung. Gleichzeitig zeichnet sich der Bereich von 6 bis 7% durch die niedrigste Empfindlichkeit aus, selbst Temperaturänderungen von 10 °C zeigen keinen wesentlichen Effekt auf das angezeigte Ergebnis. Im Bereich niedriger Probenfeuchte ist der Temperatureinfluss erwartungsgemäß am niedrigsten. Als problematisch erweisen sich die Messung im Feuchtebereich zwischen 7 und 13%, da aufgrund des Kalibrierkurvenverlaufs einige Bereiche mathematisch nicht definiert sind. Die Feuchtemessung ohne Temperaturkompensation kann daher in einigen Fällen nicht durchgeführt werden. Grundsätzlich nimmt die Temperaturempfindlichkeit zu, je näher die Probenfeuchte am Extremwert der zugrunde liegenden Kalibrierkurve liegt. Ab einer Probenfeuchte von 14 % ist die Temperatursensitivität als konstant niedrig zu bezeichnen. Sie ist aber größer als im Bereich unterhalb 7%. Für alle Feuchtebereiche gilt, dass die temperaturbedingte Veränderung maßgeblich davon abhängt, ob die Temperatur zu oder abnimmt.

Die Temperatur ist neben der Identität der wichtigste Parameter. Daher empfiehlt es sich ausschließlich bei konstanten Bedingungen zu arbeiten, um temperaturbedingten Abweichungen vorzubeugen. Zur Feuchtemessung über größere Temperaturbereiche bietet sich an, den A -Wert als Messgröße zu verwenden. In diesem Fall ist zwar eine größere Streuung der Einzelwerte zu

erwarten, dafür spielt der Temperatureinfluss auf diese Größe eine geringere Rolle. Aufgrund der erstellten Modelle kann für die untersuchte Standardsubstanz MCC der *A-Wert* als Messgröße insbesondere für den Feuchtebereich zwischen 7 und 20% empfohlen werden, während unterhalb der *F(y)-Wert* als Messgröße vorzuziehen ist. Ein anderer wichtiger Parameter ist die **Schüttdichte**. Durch Auswertung von *AB*-Diagrammen wurde festgestellt, dass die Feuchtemessung an Proben konstanter Feuchte dichteunabhängig ist. Wird dagegen über einen ganzen Feuchtebereich gemessen, ist die Berechnung des *F(y)-Werts* fehlerbehaftet, wobei die Abweichung vom richtigen Messwert mit zunehmender Probenfeuchte größer wird. Es konnte ein Zusammenhang zwischen dem Einfluss der Probenfeuchte auf die Schüttdichte und dem Verlauf der Kalibrierkurve festgestellt werden. Der tatsächliche Einfluss dieses Parameters auf das Ergebnis ist bei einer Kalibrierung des *F(y)-Werts* gering, sofern die Probenfeuchte nicht zwischen 8 und 12 % liegt. Bei einer Kalibrierung auf der Grundlage des *A-Werts* ist dagegen mit einer etwas erhöhten Empfindlichkeit zu rechnen. Der Bereich niedrigster Empfindlichkeit liegt hier zwischen 4 und 14%. Grundsätzlich gilt für beide Kalibriermethoden, dass der angezeigte Feuchtwert bei Erhöhung der Schüttdichte zunimmt.

Obwohl die Schüttdichte das Messergebnis beeinflusst, kann der Anwender diesen Einfluss durch eine standardisierte Form der Probenpräparation minimieren. In der vorliegenden Arbeit konnten durch eine erschütterungsfreie Befüllung des Gefäßes reproduzierbare Ergebnisse erzielt werden. Durch diese Vorgehensweise lag die Streuung der erzielten Schüttdichten im Probengefäß bei ca. 0,002 g/ml. Gemäß der Modelle für *F(y)-* und *A-Wert* ist daher mit einer maximalen Streuung des bestimmten Feuchtwerts von 0,05% zu erwarten. Eine andere denkbare Möglichkeit der Befüllung besteht darin, konstante Probenmengen auf definierte Volumina zu verdichten, um so annähernd konstante Schüttdichten zu erhalten.

Eine Änderung des Messverhaltens („**Probenalterung**“) infolge Lagerung konnte bei mikrokristalliner Zellulose nicht festgestellt werden. Kalibriermuster, die wenige Minuten nach der Herstellung untersucht werden, verhalten sich wie solche, die bereits über mehrere Tage oder sogar Wochen gelagert worden sind.

Da das Messverhalten maßgeblich von der Identität abhängig ist, kann aus den vorliegenden Ergebnissen nicht auf andere Stoffe geschlossen werden. Grundsätzlich sollte deshalb dieses Verhalten bei jeder neuen Substanz gründlich

untersucht werden, da sich eine Probe mit der Zeit unter Umständen deutlich verändern kann. Im Fall eines vorhandenen Effekts muss beispielsweise bei der Vermessung von Stichproben aus einem laufendem Prozess eine feste Zeit zwischen Entnahme und Messung konsequent eingehalten werden.

Der Einfluss der **Füllmenge** ist erstaunlich gering. Erst unterhalb einer Füllmenge von 40% ist die Messung aufgrund der stark zunehmenden Streuung nicht mehr sinnvoll.

Hierbei handelt es sich um einen großen Vorteil der Mikrowellen-Resonanzspektroskopie, da kleinere Schwankungen bei annähernd vollständiger Befüllung des Probengefäßes keinen gravierenden Einfluss auf das Ergebnis haben. Gerade im Bereich der Prozessüberwachung – wo nicht immer ausreichend Zeit vorhanden ist, um eine Probe sorgfältig zu präparieren – bietet sich diese Methode zur schnellen Bestimmung außerhalb des Prozessraums an.

4.3. Untersuchungen zur Messgüte

Um die Messgüte zu charakterisieren wurden zunächst folgende Aspekte untersucht: Die Reproduzierbarkeit von Messergebnissen an einem Referenzkörper (4.3.1), der Einfluss der Schüttdichte auf die Streuung (Abschnitt 4.3.3) sowie die vom Kurvenverlauf abgeleiteten Überlegungen zur Messgenauigkeit im Bereich des Kurvenmaximums (4.3.2).

Die Genauigkeit der Messung wird in Abschnitt 4.3.4 behandelt. Auf die beobachtete Tendenz von Messwerten bei Wiederholungsmessungen wird in Abschnitt 4.3.5 eingegangen.

Schließlich werden in Abschnitt 4.3.6 Kalibrierdaten unterschiedlicher Versuchsreihen im Zusammenhang dargestellt, um die Reproduzierbarkeit der vorliegenden Ergebnisse beurteilen zu können.

4.3.1. Reproduzierbarkeitsmessungen an einem Referenzkörper

4.3.1.1. Allgemeines

Jede Messung ist grundsätzlich mit einer gewissen geräteabhängigen Ungenauigkeit verbunden. Diese Fehlerquelle beeinflusst besonders in den Bereichen geringer Empfindlichkeit die Feuchtemessung.

Bei der verwendeten Modellsubstanz MCC ist dies der Feuchtebereich um das Maximum der zugrunde liegenden Kalibrierkurve. Hier ist die geringe Empfindlichkeit auf die schwach ausgeprägte Steigung der Kalibrierkurve zurückzuführen.

Um veränderliche Einflüsse der Probe ausschließen zu können, wurde für die folgende Versuchsreihe ein Referenzkörper verwendet. Hierbei handelt es sich um einen festen zylindrischen Körper aus einem speziellen Kunststoff. Im Vergleich zu einer gewöhnlichen Probe (im Probenröhrchen) kann eine Veränderung der Schüttung ausgeschlossen werden. Außerdem kann dieser Körper aufgrund seiner Beschaffenheit keine nennenswerten Mengen an Wasser aus der Umgebung aufnehmen – die „Materialfeuchte“ kann daher als konstant angesehen werden.

Aus diesen beiden Gründen weist ein solcher Körper eine charakteristische Eigenabsorption auf, die im Wesentlichen nur von der Temperatur beeinflusst wird.

Durch wiederholte Vermessung des Referenzkörpers ergibt sich eine charakteristische Streuung, welche als Maß für die maximale (vom Messsystem erreichbare) Empfindlichkeit angesehen werden kann. Es ist unter den gegebenen Bedingungen nicht möglich an einer realen Probe eine geringere Streuung zu erzielen. Diese Größe stellt somit eine natürliche Grenze für die Empfindlichkeit dar.

4.3.1.2. Durchführung

An drei aufeinander folgenden Tagen wurde ein Referenzkörper insgesamt 164-mal vermessen. Diese Wiederholungsmessungen haben nicht unmittelbar nacheinander stattgefunden.

Bei der Durchführung wurde bewusst darauf geachtet, dass sich der verwendete Referenzkörper nicht durch Zuführung von Körperwärme (durch längeres Anfassen mit der Hand) erwärmt.

Um die Streuung der Einzelwerte zu minimieren, wurde der Referenzkörper – analog zu den regulären Messungen mit dem gefüllten Probenröhrchen – grundsätzlich anhand einer Markierung ausgerichtet.

Während dieser Versuchsreihe betrug die Raumtemperatur zwischen 22,8 und 23,7°C. Dieser Temperatur-Bereich entspricht daher den Bedingungen, unter denen ein Großteil der vorliegenden Arbeit durchgeführt wurde.

4.3.1.3. Ergebnisse

Erwartungsgemäß liegen die gemessenen Einzelwerte alle sehr nah beieinander. Tabelle 4-14 führt die Mittelwerte sowie die zugehörigen Standardabweichungen auf.

Messreihe	Anzahl der Einzelwerte	Temperatur [°C]	$F(y)$ -Wert	A-Wert
1	60	23,0 ± 0,1	0,1743 ± 0,0003	12,7271 ± 0,0425
2	60	23,4 ± 0,1	0,1746 ± 0,0004	12,7520 ± 0,0526
3	44	23,5 ± 0,1	0,1751 ± 0,0007	12,7587 ± 0,0696
1 - 3	164	23,3 ± 0,2	0,1746 ± 0,0006	12,7445 ± 0,0562

Tab. 4-14: Ergebnisse der Wiederholungsmessungen an einem Referenzkörper

Da in dieser Versuchsreihe immer wieder dieselbe „Probe“ unter nahezu identischen Bedingungen vermessen wurde, ist es legitim alle Einzelwerte zu einer Grundgesamtheit zusammenzufassen (in der Tabelle als „Messreihe 1-3“ gekennzeichnet).

Der Mikrowellen-Feuchtemesswert $F(y)$ weist eine durchschnittliche Standardabweichung von 0,0006 rad und der A -Wert eine von 0,0562 auf (siehe Tabelle 4-14).

Wie bereits in den Abschnitten 4.2.5.2 und 4.2.6 für Pulver beschrieben, zeigt sich auch bei der Vermessung des Referenzkörpers eine Temperaturabhängigkeit der Mikrowellen-Resonanzmethode. Mit zunehmender Raumtemperatur steigt der Messwert an (siehe Abb. 4-66).

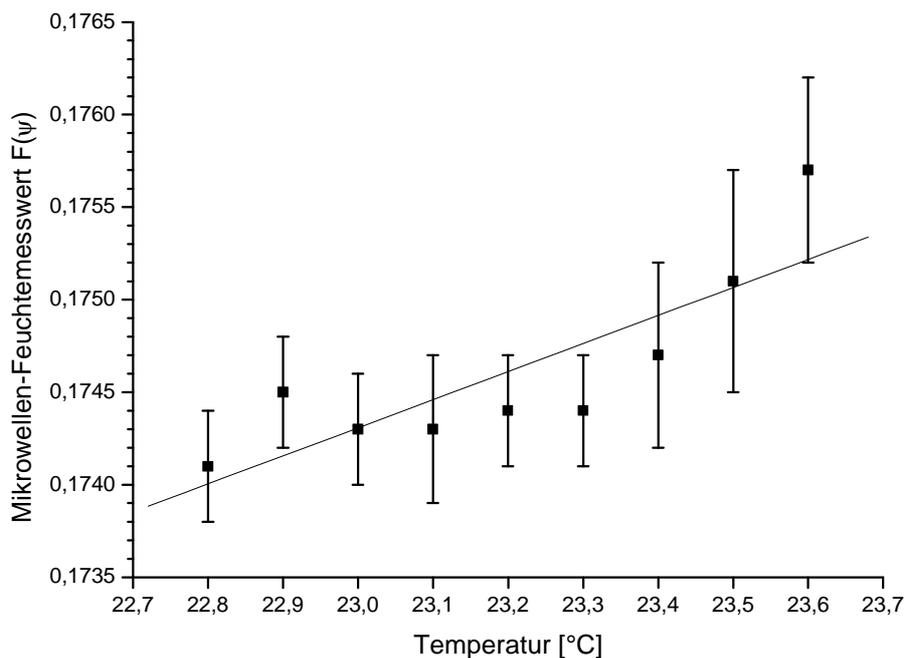


Abb. 4-66: Temperaturabhängigkeit bei der Vermessung eines Referenzkörpers (dieses Diagramm umfasst die Messwerte aller 3 Versuchsreihen)

4.3.2. Überlegungen zur Empfindlichkeit

Aufgrund ihres Verlaufs ist die charakteristische Kalibrierkurve von MCC in zweifacher Hinsicht als problematisch anzusehen: zum einen weil es möglich ist, einem Mikrowellen-Feuchtemesswert zwei Referenzwerte zuzuordnen und zum anderen weil der flache Verlauf der Kurve im Bereich des Maximums mit einer sehr geringen Empfindlichkeit einhergeht.

Die in Abschnitt beschriebenen Reproduzierbarkeitsmessungen an einem Referenzkörper ergeben für den $F(y)$ - Wert eine durchschnittliche Streuung von 0,0006. Dieser Wert wurde an einem idealen, nahezu unveränderlichen Körper ermittelt. Es kann davon ausgegangen werden, dass die Standardabweichung bei Schüttgütern deutlich über dem Wert von 0,0006 rad liegt.

Für die folgenden Überlegungen wird die Standardabweichung von 0,0006 rad als Schwellenwert betrachtet, der die Empfindlichkeit des Systems nach unten abgrenzt. Sobald der Unterschied zwischen zwei Proben geringer als dieser Schwellenwert ist, können die Proben nicht mehr unterschieden werden.

Im Bereich des Maximums unterscheiden sich die $F(y)$ -Werte der Kalibrierkurve nur um wenige Einheiten im Bereich der vierten Nachkommastelle. Die Feuchtemessung liefert in einem 0,0006 Einheiten umfassenden Bereich um den Maximalwert keine eindeutigen Ergebnisse.

Dieses Intervall entspricht einem Feuchtebereich von 9,18 bis 9,98%.

4.3.3. Überlegungen zur Genauigkeit im Fall von abweichendem Verhalten gegenüber der Schüttdichte

Aus Abschnitt 4.2.7.1 lässt sich herleiten, dass sich MCC-Proben mit einem niedrigen Wassergehalt deutlich präziser vermessen lassen, als entsprechende Proben mit einem großen Wassergehalt.

Der Hauptgrund besteht darin, dass das Messsystem für die Berechnung des $F(y)$ -Werts standardmäßig den aktuellen Messpunkt im AB -Diagramm und den Koordinatenursprung mit einer Geraden verbindet. Die korrekten Geraden hingegen ergeben sich erst durch Verbinden von Datenpunkten infolge Mehrfachbestimmung einer Probe bei unterschiedlichen Schüttdichten. Proben mit einer niedrigen Feuchte zeichnen sich durch eine geringe Steigung und durch einen x -Achsen-Schnittpunkt, der in unmittelbarer Nähe des Koordinatenursprungs liegt, aus. Im Gegensatz dazu haben Proben mit höheren Wassergehalten eine größere Steigung. Zusätzlich liegt der Schnittpunkt mit der Abszisse weiter vom Koordinatenursprung entfernt.

Werden mehrere Stichproben aus einem gemeinsamen Ansatz vermessen, so weisen diese im Idealfall den gleichen Wassergehalt auf, unterscheiden sich aber bezüglich der Schüttdichte. Diese Unterschiede können durchaus gravierende Folgen für die Bestimmung des Mikrowellen-Feuchtemesswerts $F(y)$ haben. Es werden zwangsläufig abweichende Winkelwerte ermittelt, die einen erhöhten bzw. erniedrigten Wassergehalt vortäuschen. Die absolute Abweichung vom tatsächlichen Feuchtwert ist dabei umso größer, je höher die Probenfeuchte ist, da der Schnittpunkt der „wahren“ Geraden im AB -Diagramm mit der Abszisse vom Koordinatenursprung weiter entfernt liegt (siehe Abb. 4-67).

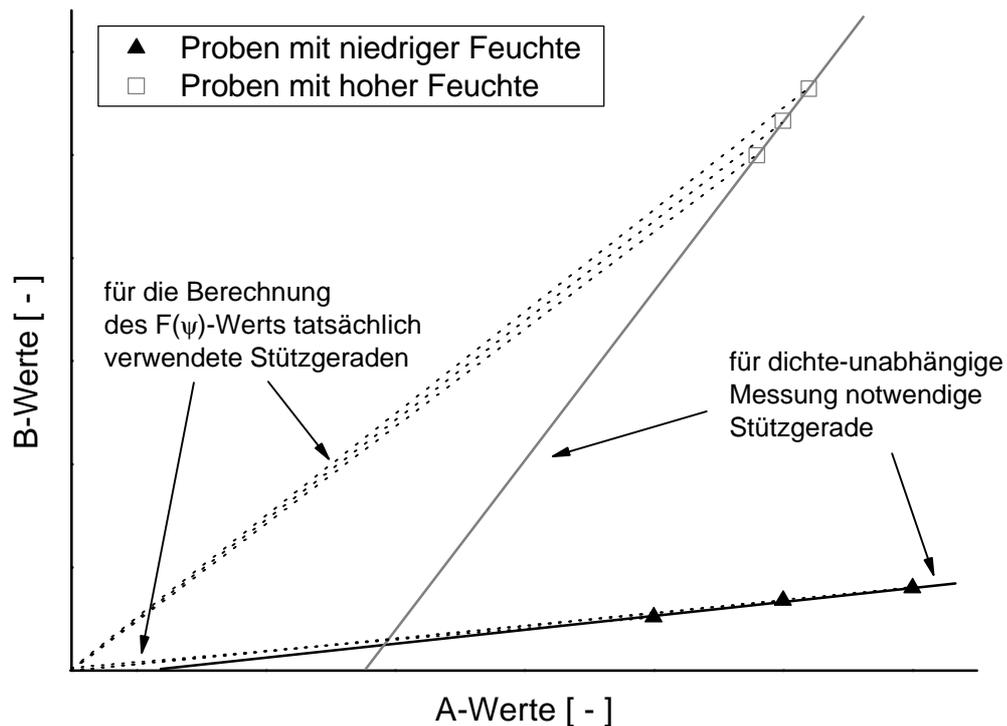


Abb. 4-67: Einfluss von Schüttdichte-Schwankungen anhand von 3 Wiederholungsmessungen jeweils für eine Probe mit niedriger und hoher Feuchte. Während im Falle niedriger Feuchte die tatsächlich verwendeten Stützgeraden nahezu deckungsgleich verlaufen, zeigen die entsprechenden Geraden von Proben mit hoher Feuchte deutliche Unterschiede.

Die Schüttdichte ist eine leicht veränderliche Größe, da Proben an vielen Stellen einer Versuchsreihe Erschütterungen ausgesetzt sind.

Mit zunehmender Probenfeuchte ist daher eine Zunahme der Streuung zu erwarten. Sogar bei idealerweise gleichwertigen Kalibriermustern für niedrige und hohe Feuchtebereiche wird die Genauigkeit im Fall der hohen Probenfeuchten systematisch niedriger sein.

4.3.4. Untersuchungen zur Genauigkeit

4.3.4.1. Allgemeines

Ziel dieser Versuchsreihe ist es, die beiden wesentlichen Aspekte der Genauigkeit nämlich die Präzision und die Richtigkeit unter realen Laborbedingungen ausführlich zu untersuchen. Gleichzeitig wird auch die gewählte Referenzmethode unter dem Aspekt der Präzision betrachtet.

Die Feuchtebestimmung der Kalibriermuster erfolgt dabei auf der Grundlage einer bereits bestehenden Kalibrierung.

4.3.4.2. Durchführung

Das Messverhalten am Beispiel der Modellsubstanz mikrokristalline Zellulose (Vivapur® Typ 12) wird im Feuchtebereich zwischen 0 und 20% Feuchte exemplarisch anhand von 12 ausgewählten Feuchteniveaus untersucht:

Nr.	Einzustellende Feuchte	Nr.	Einzustellende Feuchte
1	0% (**)	7	9,5%
2	2% (**)	8	10%
3	4% (*)	9	12%
4	5,5%	10	14%
5	7%	11	17%
6	9%	12	20%

Tab. 4-15: gewählte Feuchteniveaus der ersten Versuchsreihe zur Untersuchung der Genauigkeit

Bei der Wahl der Feuchteniveaus wurde darauf Wert gelegt, dass der gesamte Feuchtebereich abgedeckt wird, dass aber auch der problematische Bereich um das Maximum der Kalibrierkurve durch drei eng beieinander liegende Feuchtepunkte ausreichend berücksichtigt wird.

Die Herstellung der Kalibriermuster verlief je nach gewünschtem Feuchtebereich unterschiedlich. Während die Muster mit einer Feuchte kleiner als 4% durch Trocknen im Trockenschrank bei 110°C gewonnen wurden, erfolgte die Herstellung der Kalibriermuster mit einer Feuchte größer als 5% im Bohle Mini Granulier durch kontrollierte Wasserzugabe. Einzig die Muster mit einer Feuchte von ca. 4% mussten nicht hergestellt werden, es wurde Rohware verwendet.

Die so hergestellten Kalibriermuster mit einer Ansatzgröße von 450g wurden in drei gleich große Portionen á 150g unterteilt und in Gefrierbeutel eingeschweißt. Auch von der Rohware wurden entsprechende Mengen abgepackt. Die Lagerung erfolgte bei Raumbedingungen, dabei schwankte die Temperatur innerhalb des Versuchszeitraums zwischen 21,8 und 23,2°C. Um eine gleichmäßige Durchfeuchtung der Zellulosepartikel zu erreichen, begann die Vermessung der Muster erst 24 Stunden nach der Herstellung.

Aus jedem dieser Muster wurden 10 Stichproben gezogen und jeweils zehnmal mit dem Mikrowellen-Feuchtemessgerät vermessen. Zusätzlich wurde im Anschluss daran von jeder Stichprobe auch eine Referenzmessung mit der Trocknungswaage

bei Standardbedingungen durchgeführt. Da innerhalb einer Serie aus 10 Wiederholungsmessungen grundsätzlich eine Tendenz beobachtet werden konnte (siehe dazu Abschnitt 4.3.5.1), wurden für die weitere Auswertung lediglich jeweils die ersten drei Messwerte berücksichtigt.

Daher betrug die Anzahl der Einzelmessungen mit dem Mikrowellen-Feuchtemessgerät insgesamt 1080 und mit der Trocknungswaage 360.

Das Mikrowellen-Feuchtemessgerät wurde im Messmodus betrieben, das heißt die Probe wird vermessen und der Mikroprozessor berechnet auf der Grundlage einer vorliegenden Kalibrierung den entsprechenden Feuchtwert.

Zur besseren Verständlichkeit werden die Begriffe Mittelwert und Standardabweichungen für die weitere Auswertung wie folgt definiert:

Mittelwert[#] ist der arithmetische Mittelwert aus 3 Wiederholungsmessungen an einer Stichprobe.

Mittelwert^{##} ist der arithmetische Mittelwert über die Mittelwerte[#] einer Messserie bestehend aus 10 Stichproben aus dem Inhalt eines Beutels – dieser Mittelwert umfasst 30 Einzelmessungen je Feuchtemuster.

Mittelwert^{###} ist der arithmetische Mittelwert über die gemittelten Feuchtwerte der 3 Teilmengen (\rightarrow Mittelwert^{##}) eines Ansatzes mit der gleichen Ausgangsfeuchte – dieser Mittelwert umfasst insgesamt 90 Einzelmessungen eines Ansatzes.

Standardabweichung[#] ist die absolute Standardabweichung innerhalb 3 Wiederholungsmessungen an einer Stichprobe (analog zu Mittelwert[#]).

Standardabweichung^{##} ist der arithmetische Mittelwert über die Standardabweichungen[#] innerhalb einer Serie aus 10 Stichproben pro Beutel.

Standardabweichung^{###} ist der arithmetische Mittelwert über die drei Standardabweichungen^{##} eines Ansatzes

Standardabweichung^{###} ist die absolute Standardabweichung über die Mittelwerte[#] einer Serie aus 10 Stichproben pro Beutel (analog zu Mittelwert^{##}). Bei der Berechnung dieses Wertes wird die Streuung der 10 Mittelwerte[#] berücksichtigt.

Standardabweichung^{###} ist der arithmetische Mittelwert über die 3 Standardabweichungen^{##} eines Ansatzes mit der gleichen.

Alle verwendeten Bezeichnungen werden grafisch in den Abbildungen 4-68 sowie 4-69 veranschaulicht.

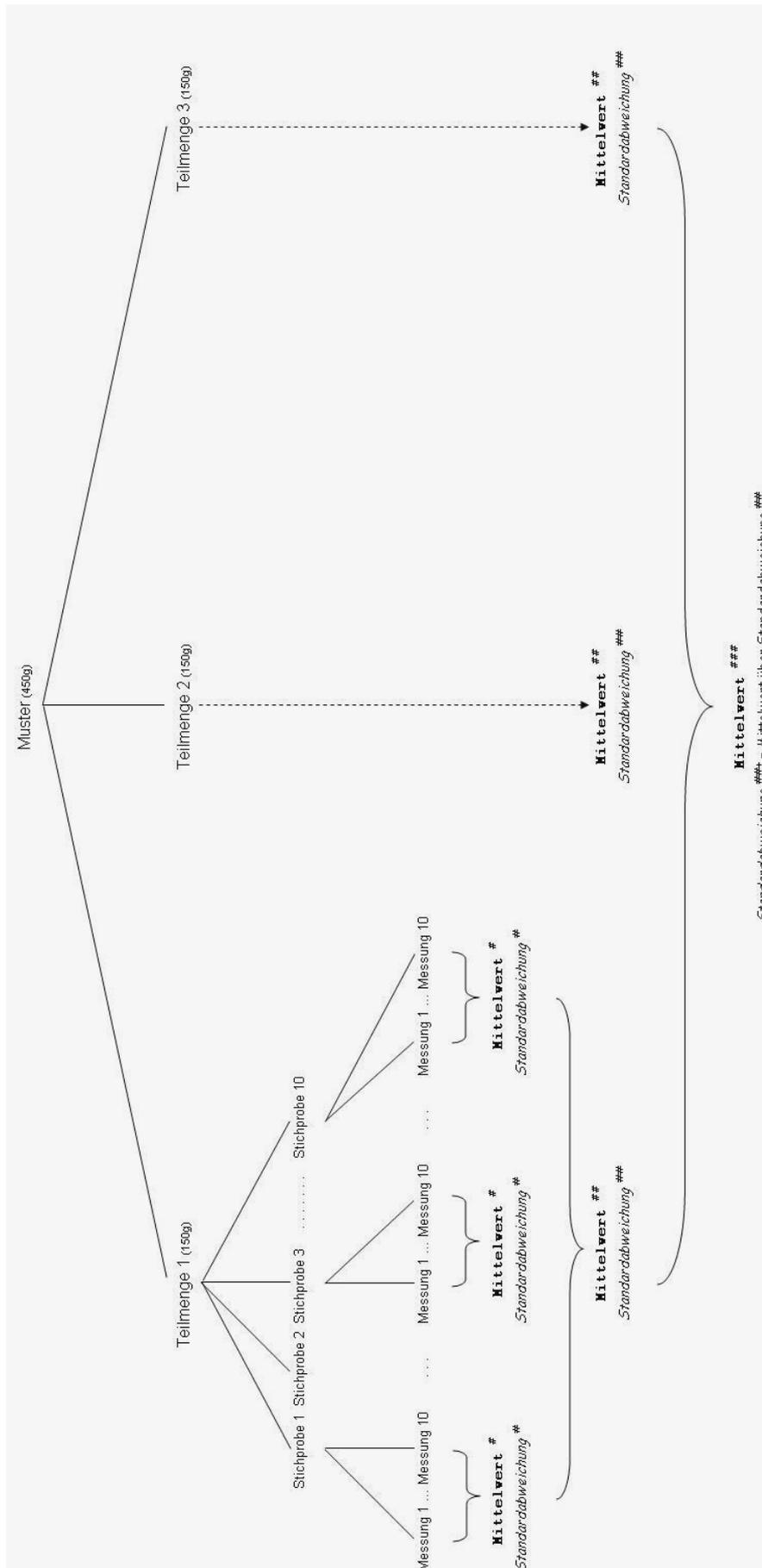


Abb. 4-68: Übersicht der verwendeten Bezeichnungen für Mittelwert und Standardabweichung (Teil1)

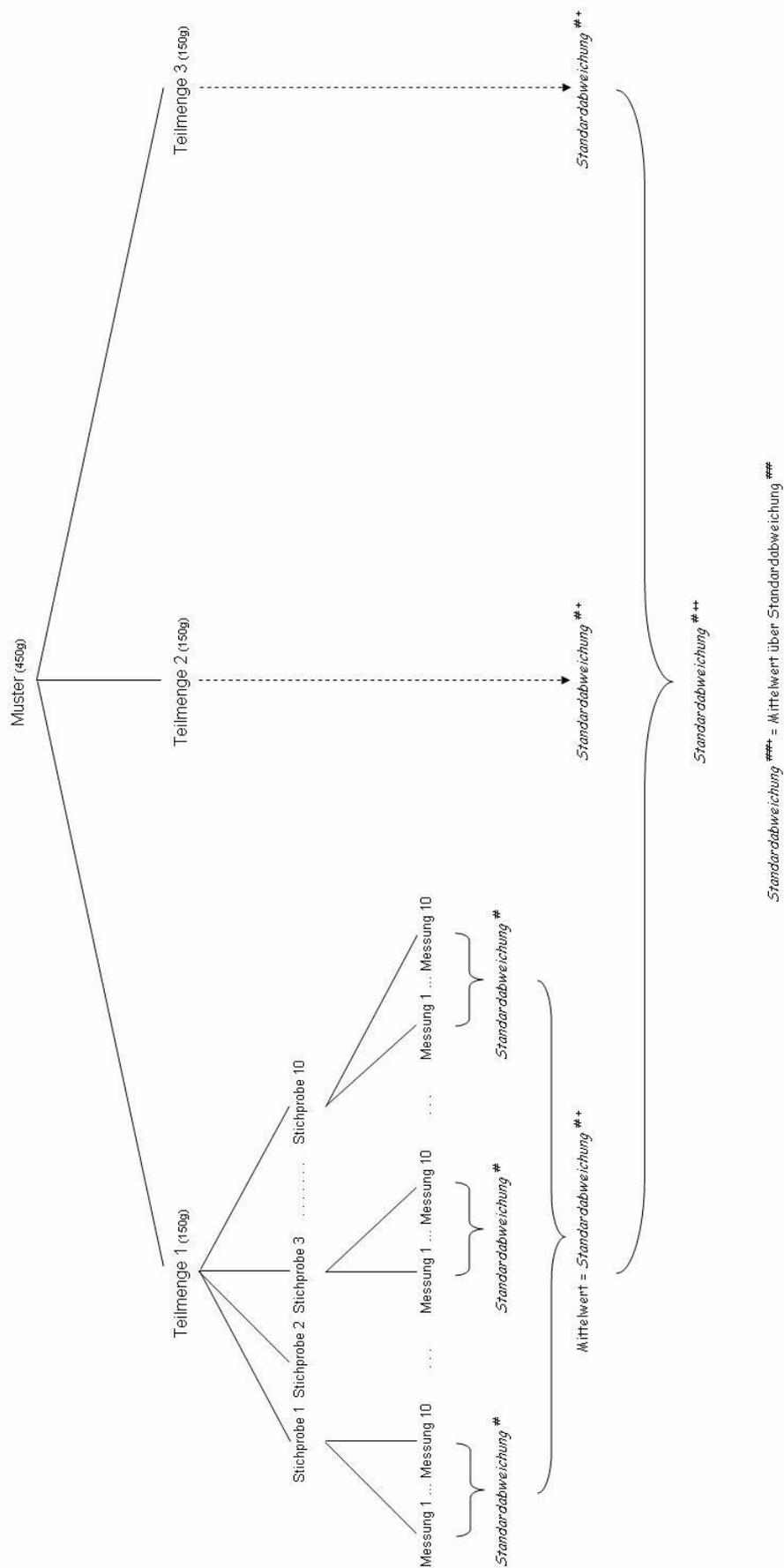


Abb. 4-69: Übersicht der verwendeten Bezeichnungen für Mittelwert und Standardabweichung (Teil2)

Für die Evaluierung der Präzision werden die Streuung bei mehrfacher Vermessung der gleichen Probe (Standardabweichung^{#+}) sowie die Streuung zwischen mehreren Stichproben aus einer Grundgesamtheit (Standardabweichung^{##}) betrachtet. Für die grafische Auswertung werden jeweils die Mittelwerte dieser Größen über die drei Teilmengen eines Ansatzes (Standardabweichung^{#+} und Standardabweichung^{##+}) herangezogen.

Die Richtigkeit der Ergebnisse wird im Folgenden als absolute Abweichung der vom System berechneten Feuchtwerte von den mit der Halogenwaage ermittelten Trocknungsverlusten ausgedrückt. Dargestellt wird im Diagramm der entsprechende Mittelwert über die drei Teilmengen eines Ansatzes (mit der zugehörigen Standardabweichung als Fehlerbalken).

4.3.4.3. Kalibriermodell

Zugrunde gelegt wurden die Daten aus der Versuchsreihe Probenalterung/Schüttdichte (siehe Abschnitt 4.2.5.3.2).

Die Berechnung von polynomischen Ausgleichkurven ist wie in Kapitel 3.2.1 aufgeführt nur bis zum vierten Grad möglich. Daher wird der gesamte Feuchtebereich in mehrere Teilbereiche aufgeteilt. Für jeden Teilbereich wird eine separate Kalibrierung auf der Grundlage eines Polynoms dritten Grades hinterlegt (siehe Tab. 4-16).

Abschnitt	Feuchtebereich	Bemerkung
1	0 – 3 %	
2	3 – 8 %	
3	8 – 12 %	Kurvenfaltung !
4	12 – 20 %	

Tab. 4-16: Teilbereiche der Kalibrierung

Im Bereich zwischen 8 und 12% Feuchte liegt das Maximum der zugehörigen Kalibrierkurve. Damit dieser für die Feuchtemessung genutzt werden kann, muss die Kurve in gefalteter Form (siehe Abb. 4-70) vorliegen, um eine stetige Steigung zu gewährleisten. Für die korrekte Durchführung der Kurvenfaltung durch das Mikrowellen-Feuchtemesssystem werden zwei Anforderungen an den Datensatz gestellt: Der Verlauf der $F(y)$ -Werte im Bereich des Extremwerts muss sich durch

eine Parabel ausdrücken lassen, gleichzeitig müssen die korrespondierenden *A-Werte* einen linearen Verlauf aufweisen.

Beide Voraussetzungen werden vom verwendeten Datensatz erfüllt.

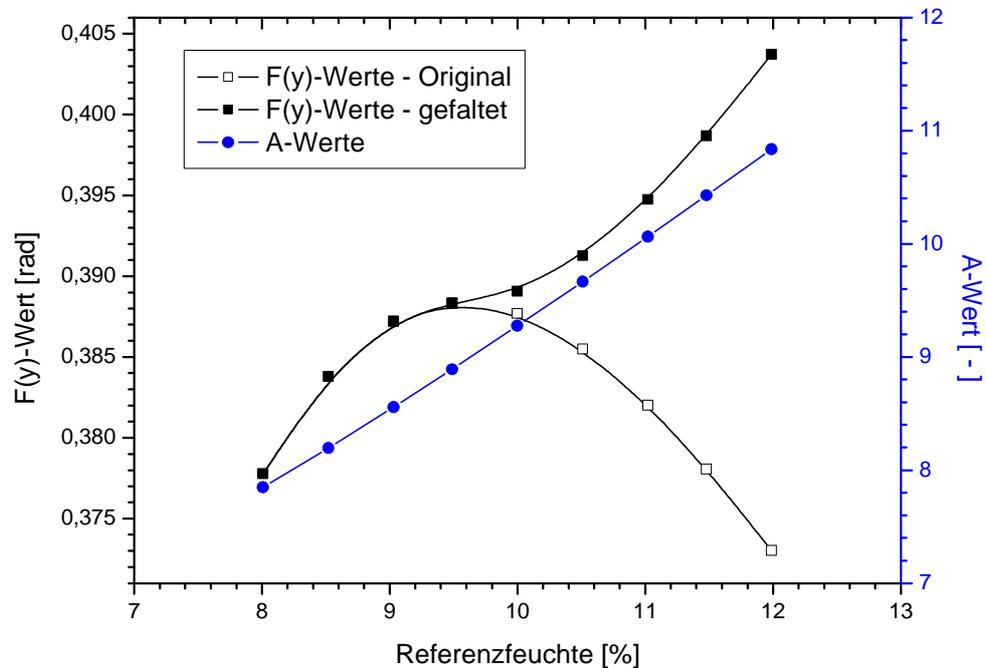


Abb. 4-70: Prinzip der Kurvenfaltung im Bereich des Maximums der Kalibrierkurve

Gleichzeitig wurden, um eine Temperaturkompensation zu ermöglichen, Datenpunkte zu ausgewählten Feuchtepunkten (Mikrowellen-Feuchtemesswerte und *A-Werte*) bei Temperaturen von 18, 20, 22, 24°C auf der Grundlage des Temperaturmodells berechnet. Dieser Temperaturbereich wurde auf der Grundlage von Erfahrungswerten festgelegt.

Da die direkte Eingabe von *F(y)*- und *A-Werten* in das Messsystem aufwändig ist, wurden die notwendigen Kalibrierdaten mit einem Texteditor in die so genannten Backup-Dateien eingetragen, welche dann direkt in das Messgerät eingelesen werden können. Dabei muss die Abfolge der teilweise verschlüsselten Daten innerhalb der ASCII-Dateien beachtet werden.

Alle für die Untersuchungen der Genauigkeit der Methode notwendigen Kalibrierkurven werden im Anhang unter 7.13 aufgelistet.

4.3.4.4. Ergebnisse

Alle Ergebnisse sind ausführlich im Anhang unter Punkt 7.12 tabelliert. Bevor auf die einzelnen Aspekte der Genauigkeit eingegangen wird, soll geklärt werden, ob alle Messungen im kalibrierten **Temperaturbereich** zwischen 18 und 24°C stattgefunden haben. Die Raumtemperatur ist nur in seltenen Fällen wie beispielsweise der Versuchsreihe Probenalterung/ Schüttdichte (vergleiche Abschnitt 4.2.5.3.2) annähernd konstant und verändert sich im Laufe eines Versuchstages in Abhängigkeit von jahreszeitlichen und klimatischen Verhältnissen. Nur wenn die Messungen in diesem Bereich der Temperatur stattfinden, besitzt das unter 4.3.4.3 aufgestellte Kalibriermodell Gültigkeit.

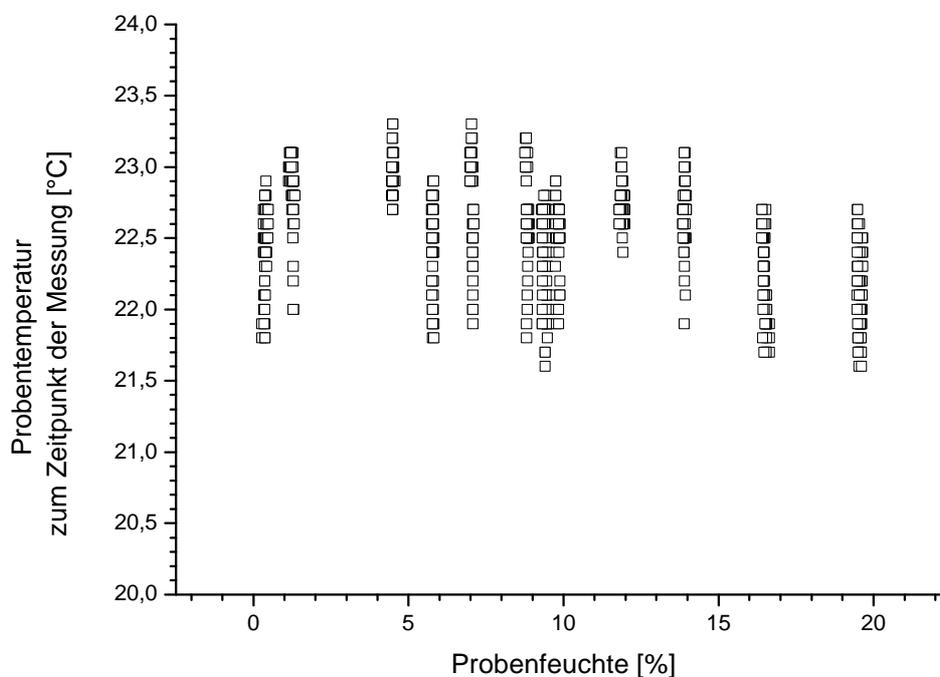


Abb. 4-71: Probentemperaturen zum Zeitpunkt der Messung

Die Durchschnittstemperatur aller vermessenen Proben beträgt $22,6 \pm 0,4$ °C. Abb. 4-71 zeigt die Probentemperatur zum Zeitpunkt der Messung in Abhängigkeit von der Probenfeuchte. Keine der Einzelwerte liegt außerhalb des kalibrierten Bereiches. Es ist darüber hinaus ersichtlich, dass die Breite des Temperaturbereiches bis auf Ausnahmen über das gesamte Feuchtespektrum vergleichbar groß ist.

4.3.4.4.1. Präzision

Zunächst soll der Aspekt der **mehrfachen Vermessung der gleichen Probe** betrachtet werden.

Abbildung 4-72 belegt, dass die Standardabweichung bei dreifacher Vermessung der gleichen Stichprobe bis auf den Feuchtebereich zwischen 9 und 11% sehr niedrig ist. Hier ist eine klare Korrelation mit dem Verlauf der zugehörigen Kalibrierkurve zu erkennen. Während bei Probenfeuchten unter 9% die Standardabweichung im Durchschnitt mit 0,04% vernachlässigbar klein ist, liegt die Streuung bei Proben mit einer Feuchte größer als 11% im Mittel bei maximal 0,06%. Lediglich im Bereich um den Extremwert der zugrunde liegenden Kalibrierkurve werden Standardabweichungen von bis zu 0,20% erreicht.

Die genannten Zahlen sind gemittelte Werte über jeweils 10 Stichproben pro Feuchtebereich sowie über die drei Teilmengen pro Ansatz (=Standardabweichung^{###}). Daher enthält das Diagramm Fehlerbalken, welche die Standardabweichung^{###} zwischen den drei Teilmengen ausdrücken.

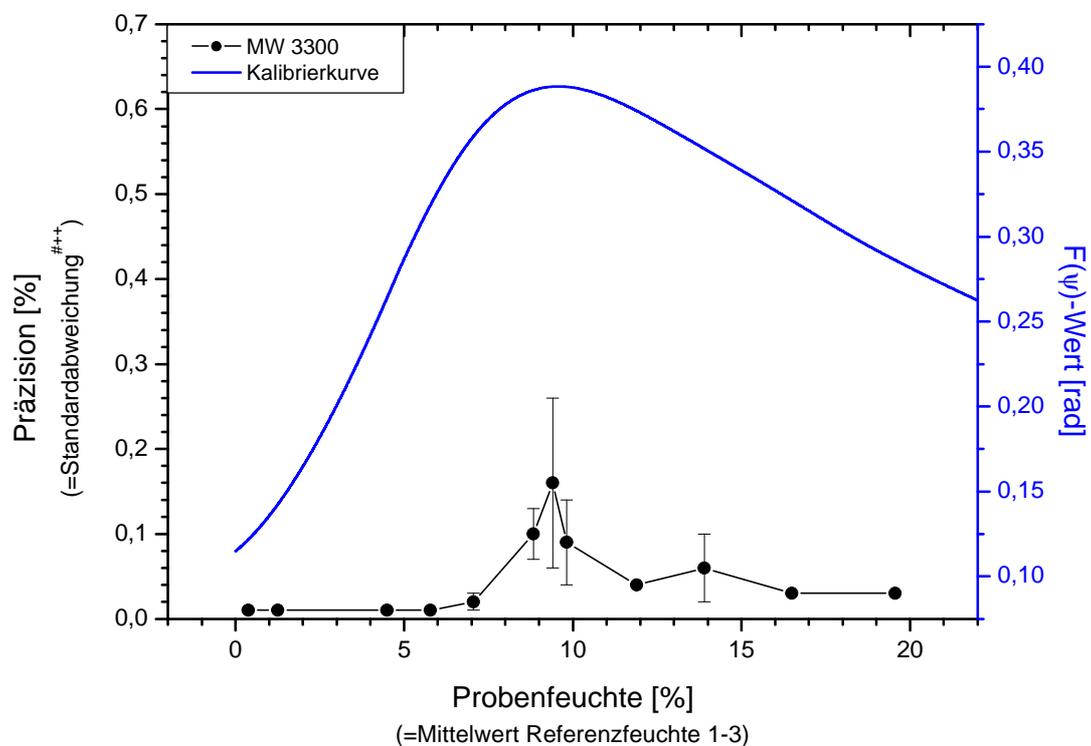


Abb. 4-72: Präzision bei wiederholter Vermessung der gleichen Probe

Betrachtet man die **Streuung zwischen Messwerten an verschiedenen Stichproben** aus der gleichen Grundgesamtheit (siehe Diagramm 4-73), so ist klar ersichtlich, dass die Standardabweichung größer ist als bei wiederholter Messung der gleichen Stichprobe (vergleiche Diagramm 4-72). Dies liegt zum einen daran, dass die Kalibriermuster trotz optimierter Herstellung nicht absolut homogen sein können und zum anderen daran, dass zwei Stichproben grundsätzlich eine geringfügig voneinander abweichende Schüttung zeigen, selbst wenn sie im Idealfall eine identische Feuchte aufweisen würden.

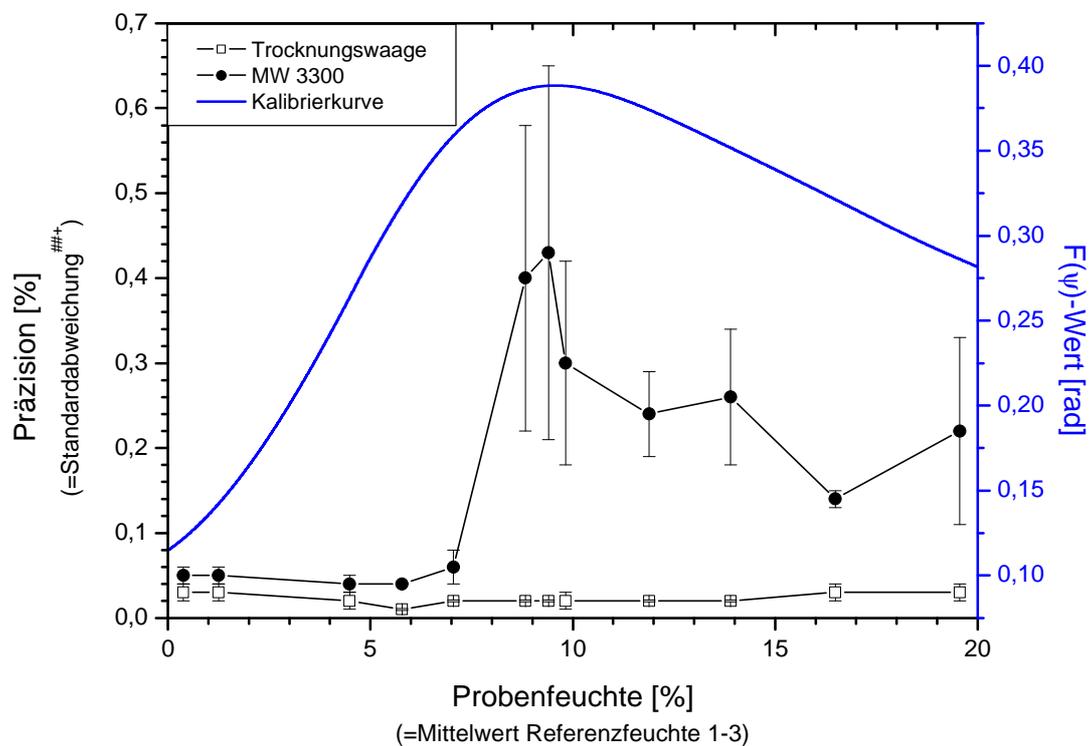


Abb. 4-73: Präzision bei Vermessung mehrerer Stichproben aus der gleichen Grundgesamtheit

Auch bei diesem Diagramm nehmen die Standardabweichungen vor dem Maximum der Kalibrierkurve deutlich kleinere Werte an als danach. Die größten Werte werden im Bereich zwischen 8 und 11% Feuchte erreicht, wobei die Abnahme im Bereich zwischen 9 und 15% deutlich geringer ausfällt als im entsprechenden Bereich im Diagramm 4-72. Die eingezeichneten Fehlerbalken repräsentieren die Standardabweichung zwischen den drei Teilmengen eines Ansatzes.

Beide Diagramme zeigen, dass die Feuchtemessung im Bereich höherer Feuchten (10 bis 20%) weniger präzise ist, als bei geringeren Feuchten. Der Unterschied bezüglich der Streuung ist in Abb. 4-73 stärker ausgeprägt, was wahrscheinlich an

der schlechteren Homogenität der Kalibriermuster mit zunehmender Feuchte liegt. Zusätzlich muss in Betracht gezogen werden, dass die Reproduzierbarkeit der Schüttung der Proben innerhalb der Messröhrchen mit zunehmender Feuchte aufgrund der abnehmenden Fließfähigkeit der Kalibriermuster schlechter wird. Darüber hinaus kommt der unter 4.3.3 diskutierte Aspekte der Streuung aufgrund des nicht kompensierbaren Verhaltens gegenüber der Dichte zum Tragen.

4.3.4.4.2. Richtigkeit

Auch unter dem Aspekt der **Richtigkeit** betrachtet, zeigt sich ein deutlicher Zusammenhang zwischen Verlauf der Kalibrierkurve und der beobachteten Genauigkeit. Im Bereich des Maximums ist die Abweichung am größten.

Über weite Teile des untersuchten Feuchtebereichs weichen die vom Mikrowellen-Feuchtemesssystem bestimmten Werte durchschnittlich maximal um ca. 0,2% absolut von den entsprechenden Referenzwerten ab. Deutlich größer ist die durchschnittliche absolute Abweichung im Bereich des Kalibriermaximums mit Werten von bis zu 1,2%.

Wie Abb. 4-74 zeigt gibt es keine einheitliche Tendenz der beobachteten Abweichungen. Zwischen 3 und 8% sowie zwischen 12 und 20% sind die mit dem Mikrowellen-Feuchtemesssystem bestimmten Werte systematisch größer ansonsten kleiner als die Referenzwerte. Dieses Verhalten kann bedeuten, dass die zugrunde liegende Kalibrierkurve die tatsächlichen Verhältnisse nicht korrekt wiedergibt.

Mit zunehmender Probenfeuchte sind – mit Ausnahme des Bereichs zwischen 8 und 11 % – größere Abweichungen zwischen den drei Teilmengen eines Ansatzes zu beobachten. Erklärt werden kann dieses Phänomen einerseits mit der abnehmenden Homogenität der hergestellten Ansätze und andererseits mit dem Effekt der nicht kompensierten Dichteabhängigkeit, der mit zunehmender Feuchte ebenfalls zunimmt.

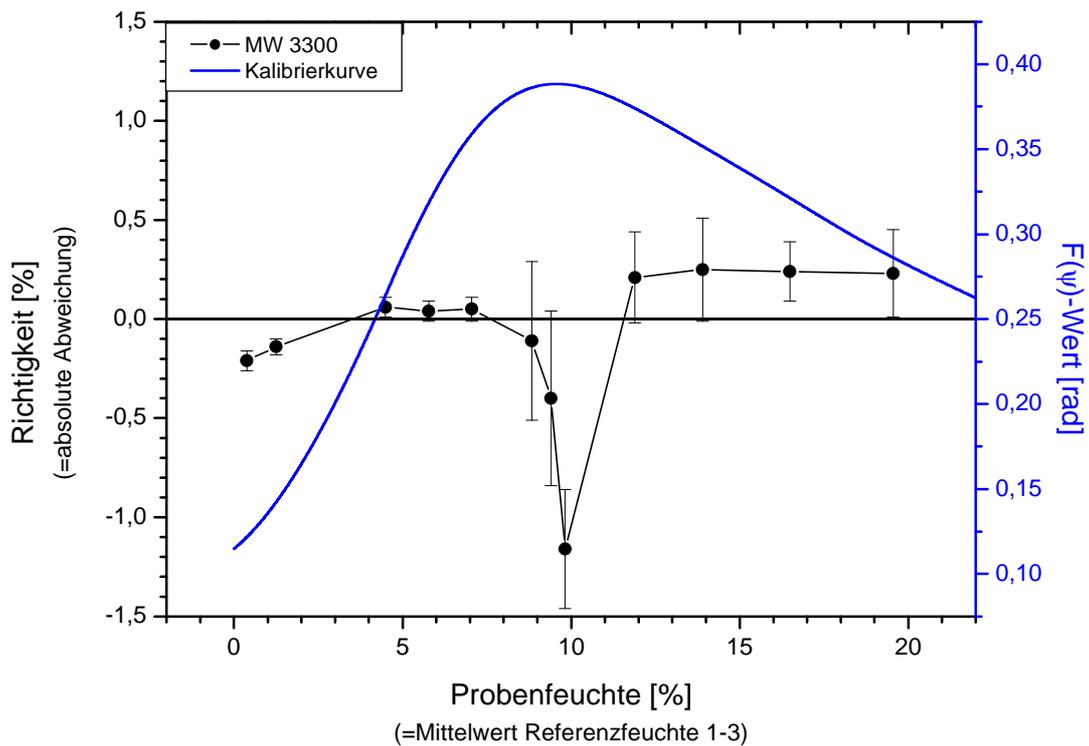


Abb. 4-74: Richtigkeit, dargestellt als absolute Abweichung vom entsprechenden Referenzwert

4.3.4.4.3. Linearität

Ein häufiges Kriterium, das im Rahmen von Validierungsverfahren gefordert wird, ist die Linearität der Messmethode. Dabei soll gezeigt werden, dass die gemessenen Werte in einem linearen Zusammenhang stehen mit den als wahr akzeptierten Referenzwerten.

Diese Art der Darstellung ermöglicht einen leicht nachvollziehbaren Überblick bezüglich der Richtigkeit der Ergebnisse. Je größer die Abweichung, desto weiter sind die Datenpunkte von der Geraden entfernt.

Abbildung 4-75 zeigt, dass die Feuchtwerte dieser Versuchsreihe in einem linearen Zusammenhang zu den Referenzwerten stehen. Abgebildet ist ferner eine Ursprungsgerade ($f(x) = x$), die den linearen Zusammenhang unterstreicht. Die Güte des aufgestellten Modells kann daher als ausreichend bewertet werden.

Eine geringfügige Abweichung von der Ursprungsgeraden zeigen die Kalibriermuster mit einer Feuchte von ca. 0,3% sowie 1,4%. Dies kann als Hinweis darauf gewertet werden, dass Kalibrierdaten dieses Feuchtebereichs die wahren Zusammenhänge nur eingeschränkt richtig wiedergeben.

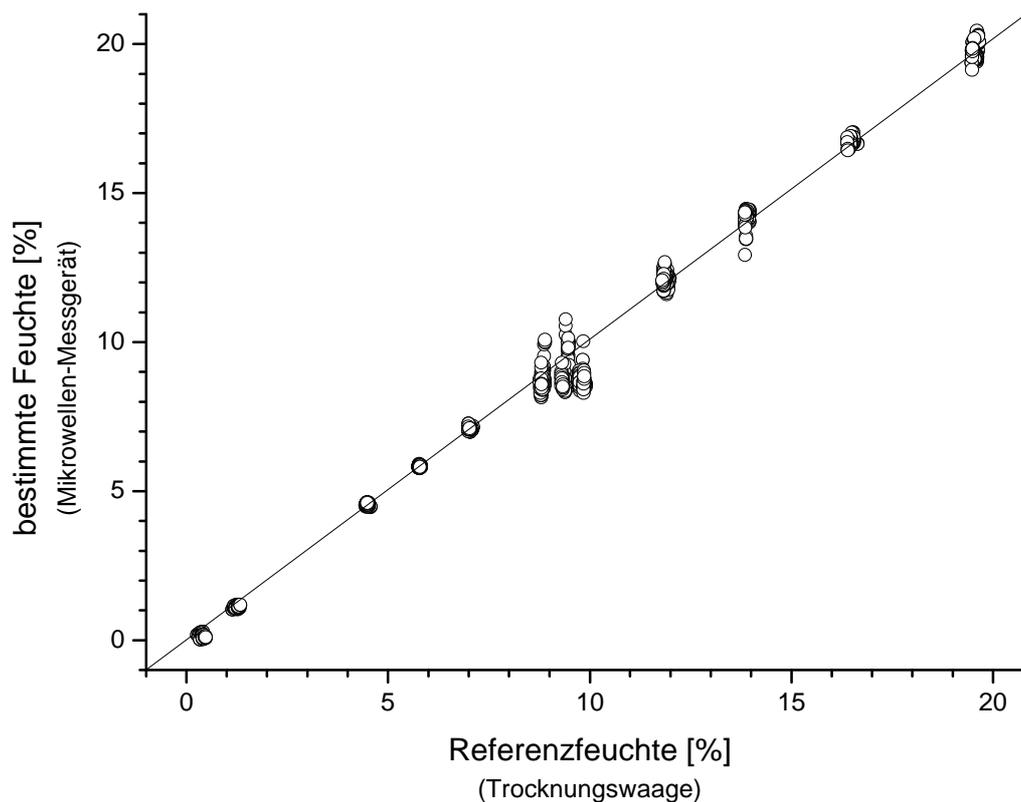


Abb. 4-75: Linearität der Ergebnisse

Aufgrund der Extremwertproblematik ist die Messung im Bereich zwischen 9 und 11% Feuchte mit den größten Fehlern behaftet. Entsprechend groß sind daher die Abweichungen der Punkte von der Geraden in Abb. 4-75. Besonders auffällig weichen die Datenpunkte zu Proben mit einer Feuchte von 10% ab. In diesen Fällen wurde der Feuchtwert auf der Grundlage der gefalteten Kalibrierkurve nicht korrekt berechnet.

4.3.4.4. *Leistungsparameter des Kalibriermodells*

Das Kalibriermodell basiert auf einer Kalibrierung über den gesamten Feuchtebereich. Da es systembedingt nicht möglich ist, polynomische Anpassungskurven mit einem Grad größer als 4 zu berechnen, wurden 4 separate Kalibriermodelle über jeweils einen Teilbereich erstellt. Deshalb sollen die betreffenden Leistungsparameter sowohl für den gesamten Feuchtebereich als auch für die 4 Teilbereiche betrachtet werden (siehe Tabelle 4-17).

Das optimale Modell wurde für den Teilbereich 3 bis 8% Feuchte erstellt. Hier liegt die systematische Abweichung bei plus 0,05 Feuchteprozent, der SEP als Maß für

den durchschnittlichen Fehler hat mit 0,07% den kleinsten Wert von allen Modellen. Auch der Korrelationskoeffizient R^2 ist mit 0,9974 der größte von allen aufgestellten Modellen.

Feuchtebereich	Bias	SEP	SEPC	Bestimmtheitsmaß
0-3%	-0,17	0,19	0,08	0,9763
3-8%	0,05	0,07	0,05	0,9974
8-12%	-0,36	0,72	0,62	0,8446
12-20%	0,24	0,33	0,22	0,9908
0-20%	-0,08	0,46	0,45	0,9942

Tab. 4-17: Leistungsparameter des Kalibriermodells

Ein vergleichbar gutes, wenn auch etwas schlechteres Modell ist das für den Feuchtebereich 0 bis 3%. Hier fällt besonders die systematische Abweichung von minus 0,17 Feuchteprozent auf. Dies ist ein eindeutiger Hinweis darauf, dass die zugrunde liegenden Kalibrierdaten die Wirklichkeit nicht richtig wiedergeben.

Das weitaus schlechteste Modell mit einem SEP-Wert von 0,72 Feuchteprozent ist das für den Bereich zwischen 8 und 12 % Feuchte. Der Grund hierfür liegt in der geringen Steigung der zugehörigen Kalibrierkurve, was mit einer geringen Empfindlichkeit und damit mit einer ausgeprägten Streuung verbunden ist. Besonders betroffen sind die Punkte, die am nächsten zum Extremwert der ungefalteten Kalibrierkurve liegen. Zusätzlich muss festgestellt werden, dass die Berechnung der Feuchtwerte der Muster mit einer Feuchte von 10% auf der Grundlage der gefalteten Kalibrierkurve nicht erfolgreich war.

Etwas besser ist das Kalibriermodell für den Bereich von 12 bis 20% Feuchte. Der durchschnittliche Fehler ist zwar mit 0,33 Feuchteprozent besser als im Bereich 8-12%, kann aber nicht als gut bezeichnet werden. Grund hierfür ist neben der abnehmenden Homogenität der Proben auch die Tatsache, dass der nicht kompensierbare Schüttdichteinfluss mit einer erhöhten Streuung der Einzelwerte einhergeht. Alle gemessenen Feuchtemuster weichen systematisch um plus 0,24 Feuchteprozent von den Kalibrierdaten ab.

Wird der gesamte Feuchtebereich als ein Modell aufgefasst, so ergibt sich mit $R^2=0,9942$ ein relativ hohes Maß an Übereinstimmung, weil die Bereiche sehr guter Anpassung die schlechteren kompensieren. Dies zeigt sich auch an der systematischen Abweichung, die lediglich einen Wert von minus 0,08 Feuchteprozent aufweist. Der durchschnittliche Fehler dieses Modells liegt bei 0,46 Feuchteprozent.

dicht aufsitzenden Kappe und dem Probengefäß unwahrscheinlich ist. Im Falle eines Feuchtigkeitsaustauschs mit der Raumluft ist eine einheitliche Tendenz innerhalb der Wiederholungsmessungen zu erwarten. Genauso ist dann zu erwarten, dass dieser Effekt mit zunehmender Probenfeuchte durch Abgabe größerer Wassermengen stärker ausgeprägt ist. Beides lässt sich anhand des Diagramms nicht bestätigen.

Es gibt mehrere mögliche Erklärungen für eine Veränderung des Messwerts. Zum einen ist es denkbar, dass sich im Probengefäß durch das Verschließen mit der Kunststoffkappe ein gewisser Druck aufbaut, der zu einer Veränderung der Schüttdichte führt. Zum anderen ist es möglich, dass sich die Probe nicht bzw. nicht nur wegen des erhöhten Drucks im Probengefäß verändert. Das mehrfache Vermessen geht mit einer Erschütterung der Probe einher, auch wenn das Ein- und Ausführen des gefüllten Röhrchens in und aus dem Messkopf mit größter Sorgfalt durchgeführt wird. Diese Erschütterungen resultierten ebenfalls in einer Veränderung der Pulversäule.

Ziel der folgenden Versuchsreihe ist, die Systematik der Messwertänderung anhand eines Faktoren-Versuchsplans zu untersuchen. Dabei wurden die Effekte von verschiedenen Parametern bestimmt. Neben Probenfeuchte und Messgröße wurde untersucht, inwiefern das Aufsetzen der Verschlusskappe einen Einfluss auf die Feuchtebestimmung hat. Um das Probengefäß zu verschließen, ohne dabei Druck auf die Pulversäule auszuüben, wird anstelle der Verschlusskappe handelsübliches, selbstklebendes Malerband verwendet. Im Rahmen von Vorversuchen wurde mehrfach beobachtet, dass sich der Messwert einer Probe infolge einer Erschütterung des Probenröhrchens verändert. Daher wurde auch geprüft, inwieweit die Anzahl der Messwiederholungen, die jedes Mal die Pulversäule etwas erschüttern, einen Effekt auf die Bestimmung der Feuchte ausüben. Einen Überblick der untersuchten Faktoren gibt Tabelle 4-18.

Faktor	Niveaus
Probenfeuchte	4%/ 10%/ 16%
Art des Verschlusses	Verschlusskappe/ Malerband
Anzahl der Messwiederholung	2-fache Vermessung/ kontinuierliche Vermessung über 10 Minuten
Messgröße	F(ψ)-Wert/ A-Wert

Tab. 4-18: Übersicht der untersuchten Faktoren

4.3.5.2. Durchführung

Im Rahmen der folgenden Versuchsreihe wurde die Messwertänderung über einen Zeitraum von ca. 10 Minuten bei drei Ansätzen mit unterschiedlicher Feuchte (4%, 10%, 16%) bestimmt. Dabei werden vier Fälle unterschieden:

- I Die Probe wird regulär mit der Kunststoffkappe verschlossen und mehrfach über einen Zeitraum von 10 Minuten vermessen, vor jeder Einzelmessung erfolgt ein Nullabgleich.
- II Die Probe wird statt mit einer Kappe mit einem Stück Kreppband verschlossen und analog zu I mehrfach vermessen.
- III Die Probe wird mit der zugehörigen Kappe verschlossen und nur unmittelbar nach dem Befüllen sowie nach einer Zeit von 10 Minuten vermessen; in der Zwischenzeit liegt das gefüllte Probenröhrchen erschütterungsfrei auf dem Tisch.
- IV Das befüllte Probengefäß wird mit Malerband verschlossen und analog zu III vermessen.

Jeder Teilversuch wurde jeweils dreimal durchgeführt, zu diesem Zweck wurde jedes Mal eine neue Stichprobe aus dem Ansatz vermessen. Da nicht in jedem Fall exakt 10:00 Minuten gemessen worden ist, wird die beobachtete Veränderung zur besseren Vergleichbarkeit auf genau 10 Minuten normiert.

4.3.5.3. Ergebnisse

In fast allen Fällen kommt es unabhängig von der Art des Verschlusses und der Häufigkeit der Vermessung zu einer Zunahme des Mikrowellen-Feuchtemesswerts $F(y)$ und des *A-Werts* (siehe dazu Abb. 4-77 und 4-78). Ein abweichendes Verhalten zeigt sich teilweise bei zweifacher Vermessung (für Proben mit einer Feuchte von 4 und 10%). Auffällig ist die gleichzeitig erhöhte Streuung der Einzelwerte, daher kann in diesen Einzelfällen nicht von einem klaren Abwärtstrend ausgegangen werden.

Im Vergleich zu den *A-Werten* liegen die beobachteten Unterschiede in den Fällen I bis IV bei den $F(y)$ -Werten deutlich näher beieinander.

Da – bis auf wenige Ausnahmen – sowohl bei niedrigen als auch bei hohen Feuchten eine Zunahme des Messwerts beobachtet werden kann, ist ausgeschlossen, dass sich die Feuchte der Substanz im Probengefäß innerhalb des untersuchten Zeitraums von 10 Minuten deutlich verändert.

Würde sich die Probenfeuchte ändern, müsste aufgrund des Verlaufs der charakteristischen Kalibrierkurve von MCC bei niedrigen Probenfeuchten grundsätzlich ein niedriger und bei höheren Feuchten (>9,5%) ein größerer Wert gemessen werden. Tatsächlich nimmt der Messwert in fast allen Fällen zu.

Die vorliegenden Daten zeigen, dass das Aufsetzen der Kunststoffkappe zu keiner wesentlichen Veränderung des Messwerts führt. Lediglich die zweifache Messung belegt einen eindeutigen Unterschied zwischen den mit einer Kappe und den mit dem Malerband verschlossenen Probengefäßen bezüglich des $F(y)$ -Werts. In allen anderen Fällen ist aufgrund der Streuung der Einzelwerte kein klarer Unterschied feststellbar.

Unter dem Gesichtspunkt der Messhäufigkeit, zeigen die A -Werte einen deutlichen Unterschied zwischen den zweifach sowie den kontinuierlich vermessenen Proben. Dieser Unterschied ist bei den $F(y)$ -Werten schwächer ausgeprägt.

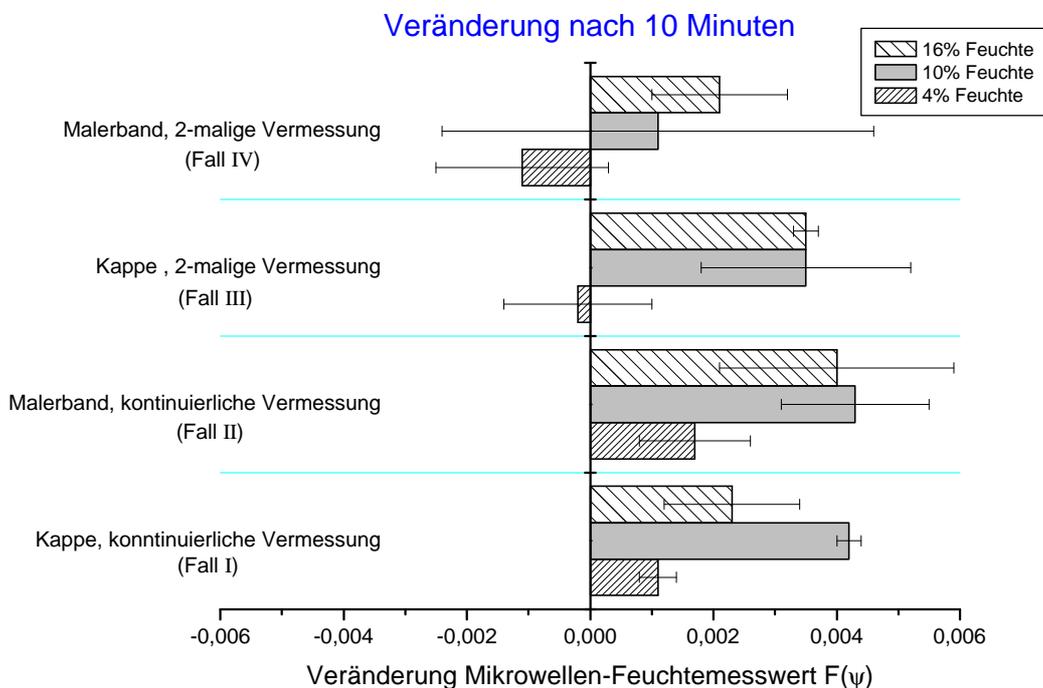


Abb. 4-77: Beobachtete Messwertänderungen der Mikrowellen-Feuchtemesswerte $F(\psi)$

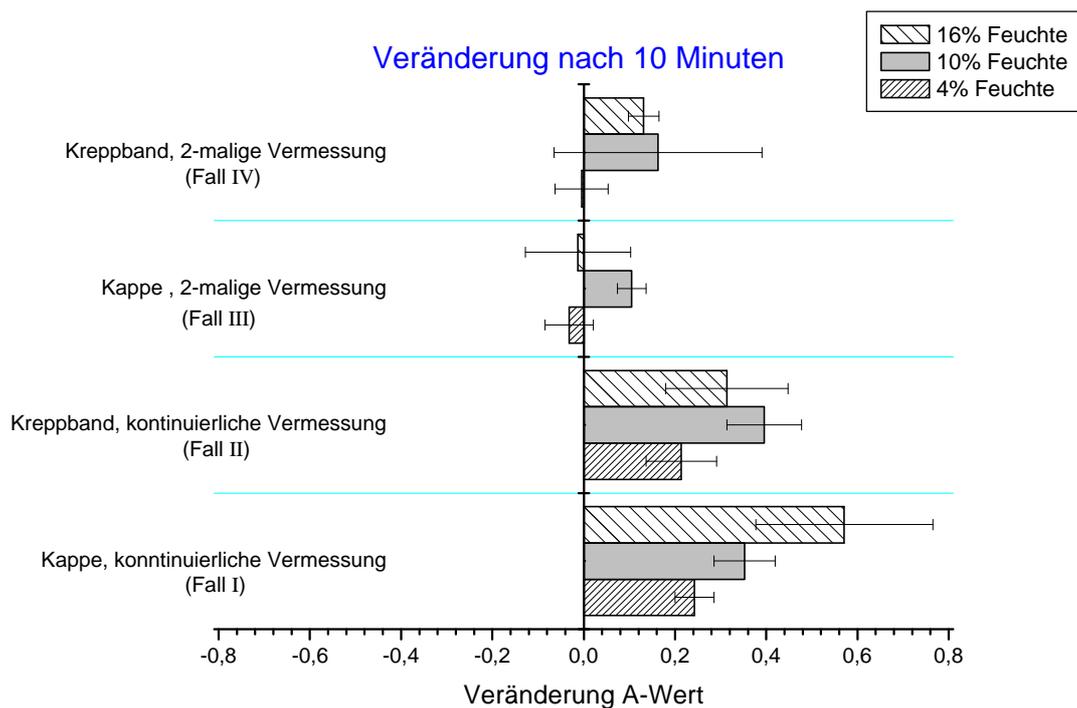


Abb. 4-78: Beobachtete Messwertänderung der A-Werte

Faktor	Freiheitsgrad	Summe der quadrierten Abweichungen	F-Wert	P
Verschluss	1	0,00003627	0,0025	0,9601
Messweise	1	0,38163216	26,4980	<,0001
Probenfeuchte	2	0,09019026	3,1311	0,0508
Messgröße	1	0,72880677	50,6034	<,0001
Verschluss*Messweise	1	0,02697003	1,8726	0,1762
Verschluss*Probenfeuchte	2	0,00837323	0,2907	0,7488
Messweise*Probenfeuchte	2	0,01922234	0,6673	0,5168

Tab. 4-19: Auswertung des Faktoren-Versuchsplans

Die Auswertung des Faktoren-Versuchsplanes (siehe Tab. 4-19) bestätigt diese Beobachtungen. Für die *Messweise* „kontinuierlich“ oder „zweifach“ kann ein hochsignifikanter Zusammenhang ($p < 0,0001$) festgestellt werden. Der ebenfalls hochsignifikante Unterschied ($p < 0,0001$) zwischen den beiden Messgrößen *F(y)-Wert* und *A-Wert* liegt darin begründet, dass es sich um zwei unabhängige Größen handelt, die sehr verschiedene Zahlenwerte annehmen. Dieser Faktor wurde lediglich in die Versuchreihe aufgenommen, um zu prüfen inwiefern die Faktoren

Verschluss und *Messweise* den $F(\mathbf{y})$ - und den *A-Wert* beeinflussen. Gemäß des Faktoren-Versuchsplans hängen die Probenfeuchte und die Änderung des Messwerts wahrscheinlich zusammen ($p \sim 0,05$). Dieser Effekt ist schwächer ausgeprägt als bei der *Messweise* oder der *Messgröße*. Die ebenfalls untersuchten Wechselwirkungen zwischen den Faktoren belegen, dass die Kombination der Faktoren ($p \gg 0,05$) keinen Einfluss auf die Feuchtemessung hat.

4.3.5.4. Zusammenfassung

Die in den Fällen I bis IV beobachtete Messwertzunahme tritt unabhängig von der Anzahl der Messungen und von der Art des Verschlusses auf. Eine Beeinflussung der Messung durch das Aufsetzen der Kappe kann weder eindeutig bestätigt noch ausgeschlossen werden.

Denkbar ist eine zeitlich abhängige Veränderung des Pulverbetts (von einer lockeren Schüttung hin zu einer stärker verdichteten Schüttung). Ein solcher Prozess wird sowohl durch Druckaufbau (infolge Aufsetzens der Kappe) als auch durch wiederholte Erschütterung begünstigt.

Nicht erklärt werden kann, warum in manchen Fällen der Messwert zu und in manchen abnimmt, da die Schüttdichte wahrscheinlich ausschließlich zunimmt.

Die gleiche Probe mehr als fünfmal hintereinander zu vermessen bringt keinen Vorteil, da die gemessenen Einzelwerte einem Trend unterliegen. Aus diesem Grund muss eine drei bis fünffache Messwiederholung genügen, um Fehlmessungen, die im Rahmen von Einfachbestimmungen grundsätzlich möglich sind, zu vermeiden.

4.3.6. Vergleich unterschiedlicher Kalibrierdaten

Im vorangegangenen Abschnitt ist die Streuung der Messwerte anhand von Wiederholungsmessungen untersucht worden. Dabei liegt allen Einzelmessungen eine gemeinsame Kalibrierung zugrunde.

Um die Wiederholbarkeit einer solchen Versuchsreihe einschätzen zu können, werden im Folgenden Kalibrierdaten unterschiedlicher Versuche miteinander verglichen. Tabelle 4-20 gibt eine Übersicht der verwendeten Versuchsdaten.

Nr.	Ziel der Versuchsreihe	Abschnitt
I	Vergleich des Kalibrierverhalten von Avicel PH 102 und Vivapur 12	4.2.3.2
II	Vergleich des Kalibrierverhalten unterschiedlicher MCC-Qualitäten	4.2.3.4
III	Untersuchung des Einflusses der Probenalterung und der Schüttdichte auf das Messverhalten	4.2.5.3.2
IV	Untersuchung der Genauigkeit (Richtigkeit + Präzision)	4.3.4.4

Tab. 4-20: Übersicht der verwendeten Versuchsdaten

Abb. 4-79 zeigt alle Kalibrierdaten ($F(y)$ -Werte und zugehörige Referenzfeuchtwerte) dieser vier Versuchsreihen.

Zusätzlich zu den Messpunkten enthält das Diagramm auch zwei Kurven (im Diagramm gestrichelt dargestellt), die den Streubereich nach unten bzw. nach oben begrenzen. Da die Berechnung mit Hilfe der Software auf der Grundlage von polynomischen Anpassungen keine zufrieden stellenden Ergebnisse ergab, wurden diese Begrenzungskurven von Hand angelegt. Sie umfassen einen Bereich, der als 99% Konfidenzintervall angesehen werden kann, weil nahezu alle Messpunkte zwischen den beiden Grenzkurven liegen.

Des Weiteren enthält das Diagramm eine fiktive Mittelwertkurve, die genau in der Mitte zwischen den beiden Grenzkurven liegt und durch Berechnung des arithmetischen Mittelwerts aus den beiden Grenzkurven entstanden ist.

Alle Messpunkte weisen einen gemeinsamen Grundverlauf auf und streuen dabei mehr oder minder um die fiktive Mittelwertkurve. Erwartungsgemäß erhöht sich die Streuung der Einzelwerte mit zunehmender Probenfeuchte, was im Wesentlichen auf zwei Gründe zurückzuführen ist. Zum einen resultiert die Abnahme der Fließeigenschaften in einer abnehmenden Reproduzierbarkeit bezüglich der Schüttung einer Substanz im Probengefäß. Zum anderen nimmt die Homogenität der Wasserverteilung über den gesamten im Bohle Mini Granulierer hergestellten Ansatz ab.

Im Feuchtebereich zwischen 4 und 8% zeigt sich ein hohes Maß an Übereinstimmung. Die Punktwolken der Datensätze sind hier nahezu deckungsgleich. Ab einer Feuchte von 8% nimmt diese Übereinstimmung jedoch deutlich ab. Es fällt auf, dass die Streubreite ab einer Feuchte von ca.14% nur noch unwesentlich zunimmt. Eine klare Abgrenzung der vier Datensätze ist nicht möglich, auch ein eindeutiger Trend bezüglich der Reihenfolge ist nicht erkennbar.

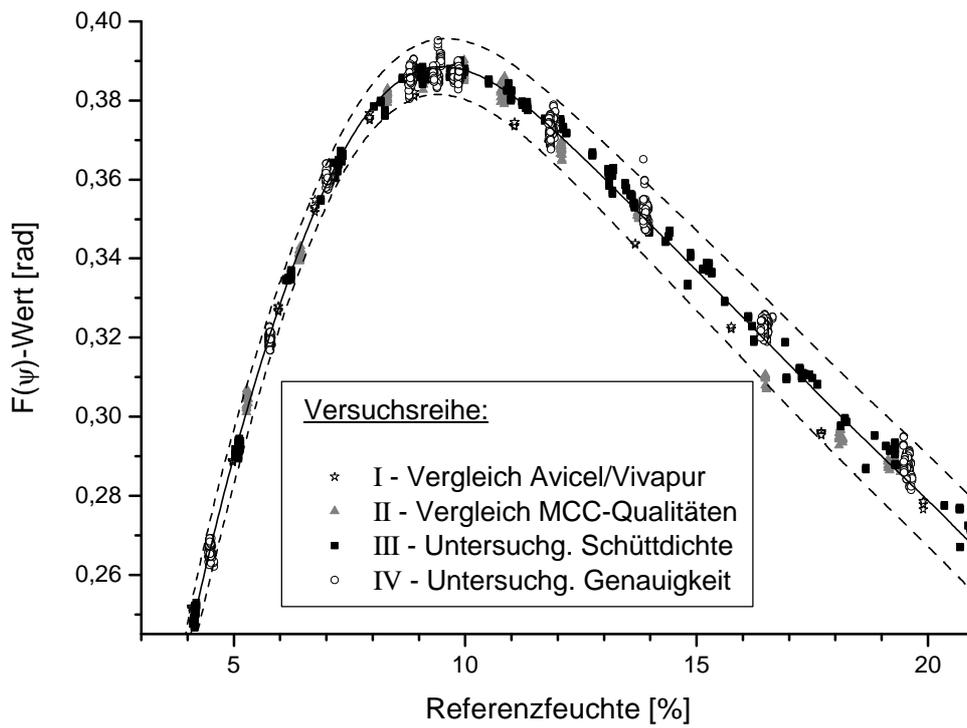


Abb. 4-79: Vergleich von Kalibrierdaten ($F(\psi)$ -Werte) verschiedener Versuchsreihen

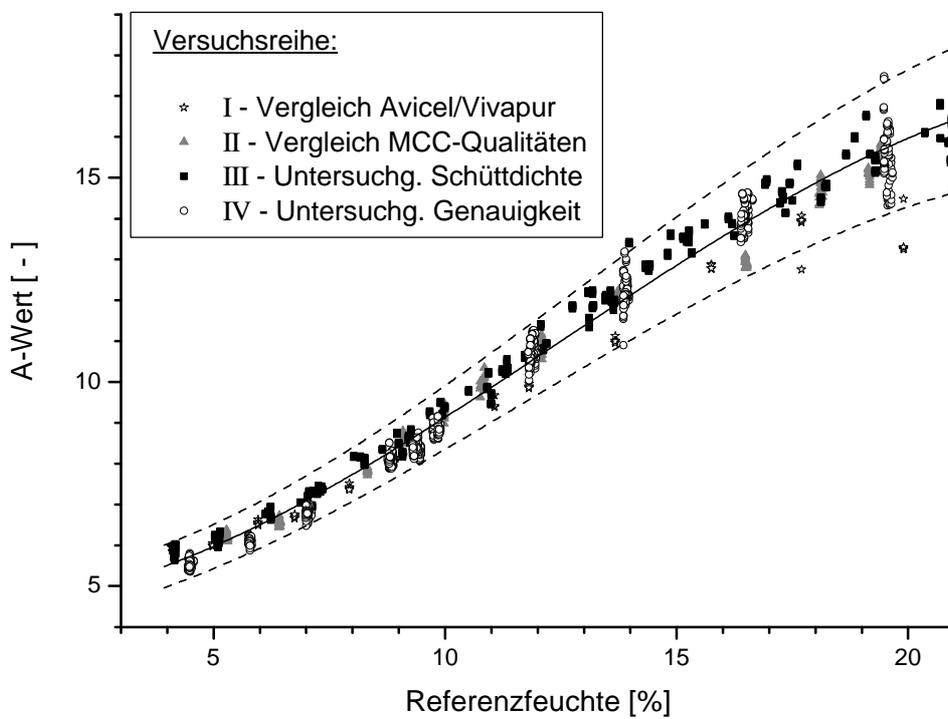


Abb. 4-80: Vergleich von Kalibrierdaten (A-Werte) verschiedener Versuchsreihen

Auch die A-Werte aller 4 Datensätze zeigen ein vergleichbares Verhalten. Im Gegensatz zu den $F(y)$ -Werten ist die Streuung grundsätzlich etwas größer. Mit zunehmender Probenfeuchte ist ein stetiger Anstieg der Streuung zu verzeichnen. Gemäß Abbildung 4-79 zeigen die Herstellungsbedingungen (siehe dazu auch Tabelle 4-21) einen geringen Einfluss auf den Verlauf der $F(y)$ -Kalibrierkurven. Im Bereich zwischen 4 und 9% ist kein Unterschied feststellbar, ab 9% liegen Messwerte der Datensätze III und IV zum Teil etwas oberhalb der beiden anderen. Die zugehörigen Kalibriermuster unterscheiden sich durch die Ansatzgröße und den damit notwendigen Anpassungen (bezüglich Gefäßgröße, Rührergeschwindigkeit sowie Dosierate) an die Herstellungsweise. Kalibriermuster, die in größeren Mengen hergestellt wurden, liegen im Diagramm oberhalb derer, die in kleineren Ansatzgrößen angefertigt wurden. Es ist also davon auszugehen, dass die Ansatzgröße und das Herstellungsverfahren Einfluss auf das Kalibrierverhalten nehmen.

Unter dem gleichen Aspekt betrachtet (siehe Abb. 4-80) zeigt bezüglich der A-Werte lediglich die Versuchsreihe I eine leichte Abweichung. Die zugehörigen Datenpunkte liegen ab einer Feuchte von 9% unterhalb der anderen. Im Gegensatz dazu streuen die Datenpunkte der Messreihen II, III und IV um eine gemeinsame Mittelwertkurve.

Nr.	Versuchsreihe	Ansatzgröße	Gefäßgröße	Geschwindigkeit [U/min]		Dosierate [g/s]
				Rührer	Zerhacker	
I	Vergleich Avicel/Vivapur	20 g	1	600	500	0,02
II	MCC-Vgl.	50 g	2	300	500	0,04
III	Einfluss Probenalter/Schüttdichte	100 g	3	300	500	0,04
IV	Untersuchung Genauigkeit	450 g	4	200	500	0,13
V	Zusammenfassung der Datensätze I bis IV					

Tab. 4-21: Übersicht der Herstellungsparameter

In Abschnitt 4.2.5.2 ist der Einfluss der Temperatur auf das Kalibrierverhalten beobachtet worden. Daher liegt die Vermutung nahe, dass auch in diesem Fall die Temperatur für die Streuung der Datenpunkte im oberen Feuchtebereich verantwortlich ist.

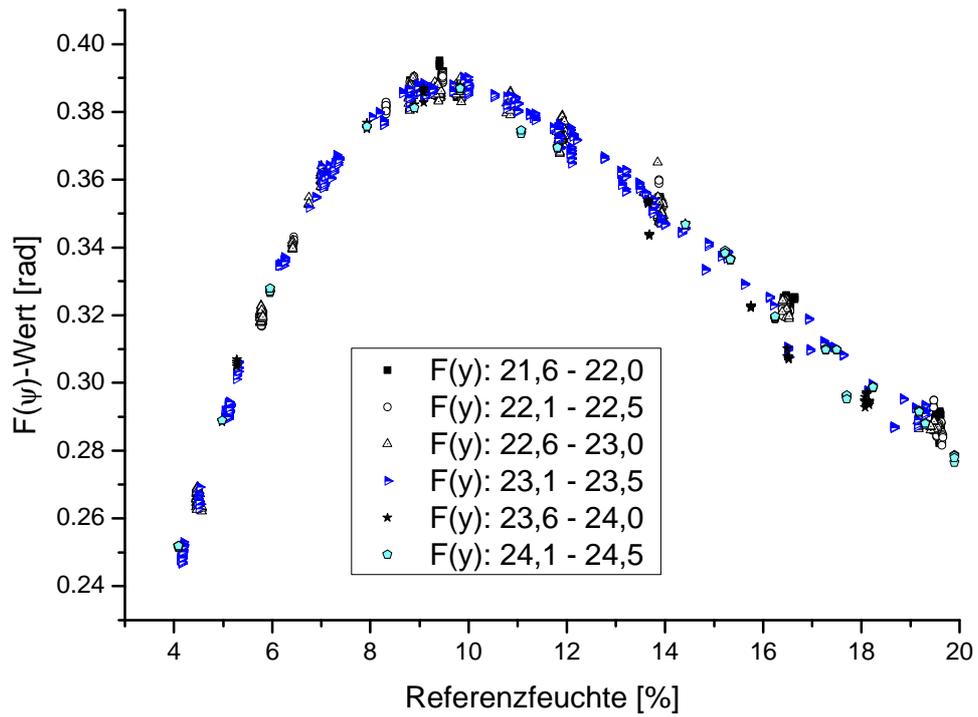


Abb. 4-81: $F(\psi)$ -Werte (*Datensatz V*) - zugehörige Temperaturwerte

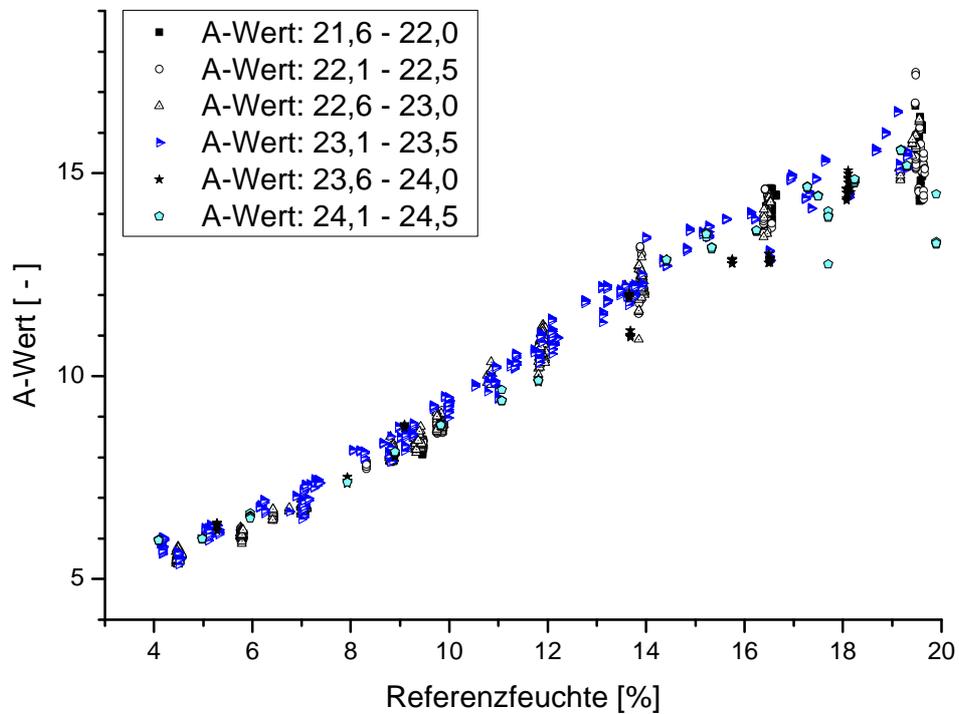


Abb. 4-82: A-Werte (*Datensatz V*) - zugehörige Temperaturwerte

Diese Vermutung kann anhand von Diagramm 4-81 und 4-82 nicht bestätigt werden, da weder im Fall der $F(y)$ -Werte noch der A -Werte ein eindeutiger Zusammenhang zwischen Temperatur und Rangfolge erkennbar ist. Die beobachtete Streuung kann somit nicht auf Temperaturveränderungen zurückgeführt werden.

Durch Zusammenfassen der Datensätze I bis IV zu dem gemeinsamen *Datensatz V* ist es möglich, die Präzision der Methode bei wiederholter Kalibrierung zu beurteilen. Dieser besteht aus 1970 Einzelwerten. Dabei muss berücksichtigt werden, dass die verwendeten Kalibriermuster zwar mit der gleichen Methode jedoch bei unterschiedlichen Einstellungen hergestellt worden sind.

Aus den Abständen zwischen der gemittelten Kurve und den beiden Schwankungsgrenzen wurden jeweils die feuchteabhängigen Abweichungen zwischen einem Wert auf der Mittelwertkurve und den beiden korrespondierenden Werten auf den Grenzkurven berechnet. Bei diesen Abweichungen handelt es sich daher um absolute Differenzwerte, die als Grenzfälle anzusehen sind. Sie dienen als Maß für die wahre Streuung, die mit der verfügbaren Software nicht berechnet werden kann. Die durchschnittliche Streuung des gemessenen Feuchtwerts (im Sinne einer Standardabweichung) dürfte in aller Regel kleiner ausfallen, als die in Diagramm 4-83 dargestellten Abweichungen.

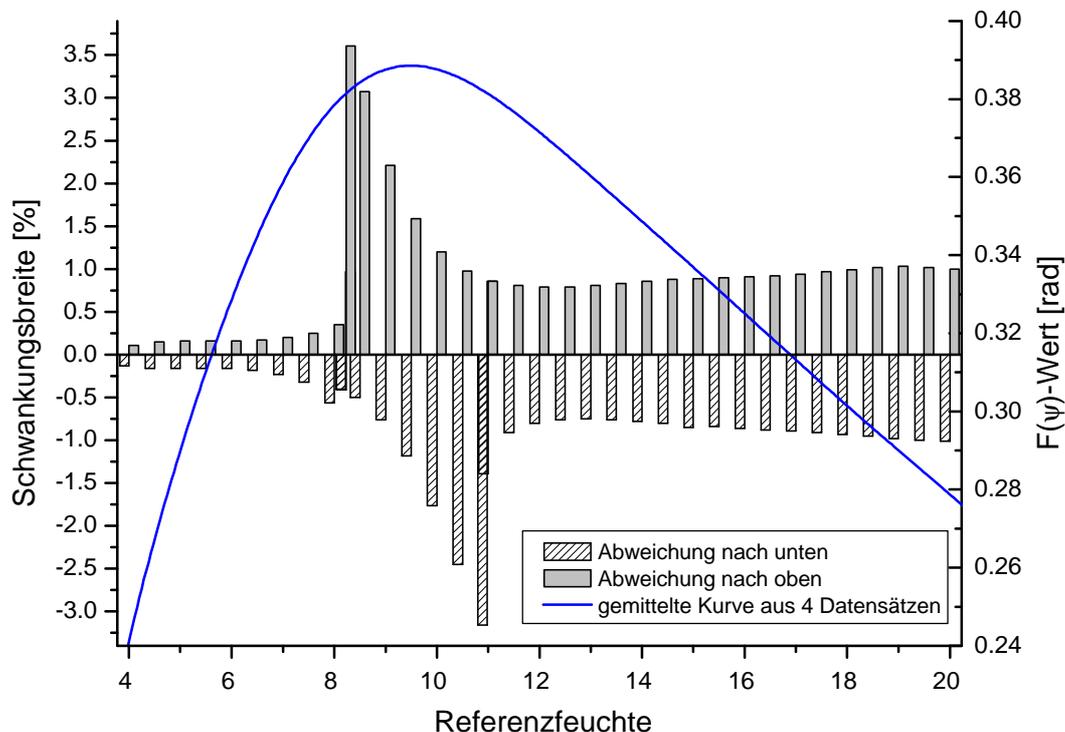


Abb. 4-83: Darstellung der Schwankungsbreite auf der Grundlage von *Datensatz V*

Das Diagramm zeigt zusätzlich den Verlauf der Mittelwertkurve. Erkennbar ist der direkte Zusammenhang zwischen der beobachteten Streuung und dem Verlauf dieser Kurve. Während vor dem Maximum (Feuchte bis 8%) die Streuung mit 0,23% als besonders niedrig angesehen werden kann, ist sie im Bereich des Maximums der Kurve sehr hoch (bis zu 4%) und liegt danach (Feuchte ab 12%) durchgehend zwischen 0,8% und 1,0%. Diese Ergebnisse sind in Tabelle 4-22 zusammengefasst.

Feuchte-Bereich	nach unten		nach oben	
	Mittelwert	Stabw.	Mittelwert	Stabw.
4 - 8%	-0,23	0,14	0,19	0,07
8 - 12%	-1,29	0,92	1,61	1,01
12 - 20%	-0,87	0,08	0,91	0,08

Tab. 4-22: Abschätzung der durchschnittlichen Abweichung eines bestimmten Feuchtwerts vom Referenzwert

4.3.7. Zusammenfassung und Diskussion

Die **Empfindlichkeit der Methode** ist nicht über den gesamten untersuchten Feuchtebereich konstant, ein allgemeingültiger Wert kann daher nicht angegeben werden. Ausgesprochen niedrig ist die Empfindlichkeit im Bereich zwischen 9 und 10% Feuchte. Dies entspricht dem Bereich um das Maximum der zugrunde liegenden Kalibrierkurve, wo eine genaue Feuchtemessung nahezu unmöglich ist.

Dementsprechend ist auch die **Genauigkeit** der Mikrowellen-Resonanzmethode abhängig vom untersuchten Feuchtebereich. Dies trifft sowohl auf die Richtigkeit als auch auf die Präzision zu. Da der Einfluss der Schüttdichte bei der Modellsubstanz MCC nicht kompensierbar ist, nimmt die Streuung mit zunehmender Probenfeuchte systematisch zu. Dies beeinflusst das Kalibrierverhalten und führt zu einer abnehmenden Genauigkeit bei höheren Probenfeuchten.

Untersuchungen der **Präzision** durch wiederholte Vermessung der gleichen Probe ergaben für den Feuchtebereich 0 bis 8% eine Standardabweichung von 0,02%, für den Feuchtebereich 8 bis 11% eine Standardabweichung von 0,25% und für den Feuchtebereich 11 bis 20% eine Standardabweichung von 0,06%. Erwartungsgemäß ist die Standardabweichung bei Wiederholungsmessungen an verschiedenen Stichproben aus derselben Grundgesamtheit größer: Hier werden für die aufgeführten Feuchtebereiche Standardabweichungen von bis zu 0,08%, 0,65% und 0,35% erreicht.

Als **Richtigkeit** wurde die Abweichung des bestimmten Feuchtwerts vom Referenzwert aufgefasst. Im Bereich zwischen 0 und 8% Feuchte liegt sie bei maximal 0,1%. Deutlich größer ist die Abweichung im Bereich zwischen 8 und 11% Feuchte mit Werten von bis zu 1,5%. Eine Abweichung von maximal 0,3% wird für den Feuchtebereich zwischen 11 und 20% beobachtet.

Es wird ein linearer Zusammenhang zwischen den gemessenen Feuchtwerten und den korrespondierenden Referenzwerten festgestellt. Die **Linearität** der Methode ist für den gesamten untersuchten Feuchtebereich gegeben und belegt die ausreichende Güte des zugrunde liegenden Kalibriermodells. Für das gesamte Modell wurde eine durchschnittliche Abweichung von -0,08 Feuchteprozent und ein mittlerer systematischer Fehler von ca. 0,5 Feuchteprozent errechnet.

Zur Beurteilung der **Robustheit** der Methode wurde ein Vergleich zwischen unterschiedlichen Kalibrierdaten angestellt. Die zusammenfassende Darstellung ergab, dass die Datenpunkte bis zu einer Feuchte von 9% nahezu deckungsgleich verlaufen, während sie im darauf anschließenden Feuchtebereich eine zunehmende Streuung aufweisen. Ein Zusammenhang mit der Temperatur kann ausgeschlossen werden. Sehr wahrscheinlich erscheint dagegen ein Zusammenhang mit der Herstellungsweise der Kalibriermuster. Dieser ist zwar nicht besonders stark ausgeprägt, aber ein Hinweis darauf, dass nicht nur die Identität und Feuchte einer Probe den Messwert bestimmen, sondern auch der Prozess der Herstellung.

Die maximale Abweichung bei Berücksichtigung aller Kalibrierdaten liegt im Feuchtebereich 4 bis 8% unterhalb 0,05%, im Feuchtebereich 8 bis 11% bei maximal 3,5% und ab einer Feuchte von 11% bei ca. 1,0%.

Bei vielen Versuchsreihen konnte bei wiederholter Vermessung derselben Probe eine **Tendenz der Messwerte** beobachtet werden. Dass dieses Verhalten durch eine Druckerhöhung im Messgefäß infolge Aufsetzen der Verschlusskappe bedingt ist, konnte nicht belegt werden. Wahrscheinlich ist dagegen der Zusammenhang mit der Schüttdichte, diese erhöht sich infolge leichter Erschütterungen der Probe im Rahmen einer Messwiederholung. Es ist daher empfehlenswert trotz vorsichtiger Arbeitsweise die Anzahl der Wiederholungsmessungen auf 3 bis 5 zu beschränken.

Die Ergebnisse belegen den großen Nutzen der Mikrowellen-Resonanzspektroskopie. Es ist möglich, in einer Zeit von wenigen Sekunden Proben mit einem hohen Maß an Genauigkeit zu vermessen. Gleichzeitig wurde gezeigt, dass die Genauigkeit von der Probenfeuchte abhängt. Das Ziel der vorliegenden Arbeit besteht unter anderem darin, die Parameter Richtigkeit und Präzision so genau wie möglich zu bestimmen. In vielen Bereichen der industriellen Herstellung von Pharmazeutika werden dagegen niedrige Anforderungen an das Messergebnis gestellt. Zur Charakterisierung vieler Prozesse ist beispielsweise eine Genauigkeit von $\pm 0,5$ bis 1 Feuchteprozent ausreichend. Die Messungen in dieser Arbeit wurden an einer Substanz mit einem besonders schwierigen Kalibrierverhalten durchgeführt. Dem entsprechend zeigen sich in einem kritischen Bereich deutliche Abstriche bezüglich der Genauigkeit. Mikrokristalline Zellulose weicht in ihrem Kalibrierverhalten von den anderen untersuchten Substanzen deutlich ab und wurde unter anderem deshalb als Modellsubstanz ausgewählt. Da ihr Verhalten nicht als stellvertretend für die Mehrzahl aller Hilfs- und Arzneistoffe angesehen werden kann, ist davon auszugehen, dass in vielen Fällen durch eine einfachere Kalibrierkurve ein hohes Maß an Genauigkeit über den gesamten messbaren Feuchtebereich erzielt werden kann.

Im Bereich höherer Feuchten ist eine Zunahme der Streuung erkennbar, die unter anderem mit dem Messprinzip zusammenhängt. Im *AB*-Diagramm schneiden die Geraden von Proben unterschiedlicher Feuchte die *x*-Achse an unterschiedlichen Stellen. Dieses Verhalten ist nicht durch das Setzen eines einheitlichen Korrekturwerts behebbar. Möglicherweise kann eine weitere Verbesserung der Präzision durch die Einführung eines flexiblen Offsetwerts erreicht werden.

Durch den Vergleich unterschiedlicher Kalibrierdaten zeigt sich auch ein möglicher Einfluss des Herstellungsprozesses, der als solcher in dieser Arbeit nicht untersucht worden ist. Es ist aber nachvollziehbar, dass die Homogenität der Probe sowie der Status der Wasserbindungen in hohem Maß von der Herstellung abhängig sind. Damit ergibt sich ein möglicher Störfaktor für die Mikrowellen-Resonanzspektroskopie: Proben aus einem Herstellungsprozess mit einem abweichendem Verlauf führen möglicherweise zu einem anderem dielektrischen Verhalten der gezogenen Stichproben und damit zu einer fehlerhaften Feuchtebestimmung.

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde die Mikrowellen-Resonanzspektroskopie als mögliches Verfahren zur Bestimmung der Feuchte von Pulvern und Granulaten untersucht. Alle Messungen wurden mit einem Laborgerät zur Vermessung von Einzelproben durchgeführt, dessen Messprinzip auch den Online-Sensoren zur direkten Prozessüberwachung zugrunde liegt.

Dabei standen die Charakterisierung der meßbestimmenden Parameter sowie die Bestimmung der Genauigkeit im Vordergrund. Als Modellsubstanz für die Messungen wurde mikrokristalline Zellulose gewählt, ein typischer pharmazeutischer Hilfsstoff, der insbesondere für die Herstellung von Tabletten eine große Bedeutung hat.

Die erforderlichen Muster wurden durch kontrolliertes Befeuchten in einem Intensivmischer im Labormaßstab hergestellt.

Da die Mikrowellen-Resonanzspektroskopie den Wassergehalt einer Probe auf indirekte Weise bestimmt, ist der Einsatz einer **Referenzmethode** zwingend erforderlich. Im ersten Abschnitt dieser Arbeit wurde die Trocknungswaage als geeignetes Gerät zur Bestimmung der Vergleichsfeuchte festgelegt und unter dem Aspekt der Genauigkeit untersucht.

Das Bestimmen des Trocknungsverlustes mit diesem Messgerät erwies sich als zuverlässige Methode, die sich durch ein hohes Maß an Reproduzierbarkeit auszeichnet. Auf diese Weise werden vergleichbare Ergebnisse in kürzerer Zeit erzielt als mit der Trockenschrankmethode, die von verschiedenen Arzneibüchern empfohlen wird.

In zweiten Abschnitt wurden zahlreiche **Faktoren** untersucht, **welche im Zusammenhang mit der Feuchtebestimmung stehen**. Bei der Untersuchung der Probentemperatur und der Schüttdichte wurde anhand von Modellen abgeschätzt, wie groß der Einfluss dieser beiden Parameter tatsächlich ist.

Den stärksten Einfluss hat die Identität der Substanz, da sie wesentlich den Verlauf der Kalibrierkurve bestimmt. Eine Übertragung von Kalibrierdaten auf eine andere Substanz ist daher nur selten möglich. Je nach verwendeter Messgröße ist das Kalibrierverhalten ebenfalls unterschiedlich. Einige Stoffe wie beispielsweise mikrokristalline Zellulose zeigen ein problematisches Kalibrierverhalten, da die

Kalibrierkurven des standardmäßig für die Feuchtemessung vorgesehenen $F(y)$ -Werts ein Maximum aufweisen. Dieses lässt eine eindeutige Zuordnung von Messwert und korrespondierendem Feuchtwert nur unter Anwendung der Kurvenfaltung zu.

Neben der Identität beeinflusst auch die Sorte des verwendeten Hilfsstoffs das Messverhalten. In den meisten Fällen ist dieser Einfluss sehr schwach ausgeprägt und damit von untergeordneter Bedeutung.

Erwartungsgemäß zeigte sich ein ausgeprägter Einfluss der Proben temperatur, der bei entsprechender Kalibrierung durch das Messsystem kompensiert werden kann. Findet eine Kalibrierung auf der Grundlage von A -Werten statt, so ist der Temperatureffekt ab einer Probenfeuchte von 7% deutlich geringer.

Obwohl bei der Modellsubstanz MCC ein dichteabhängiges Verhalten festgestellt werden konnte, ist der tatsächliche Einfluss dieses Parameters vernachlässigbar, sofern die zugrunde liegenden Kalibrierungen auf der Basis von $F(y)$ -Werten stattfinden. Problematisch ist hingegen, dass mit diesem Verhalten eine zunehmende Streuung im Bereich höherer Feuchten (>10%) verbunden ist, wenn über einen größeren Feuchtebereich kalibriert wird.

Der Einfluss der Füllmenge spielt dagegen eine untergeordnete Rolle.

Für die Dauer der Lagerung von Feuchtemustern zwischen Herstellung und Vermessung konnte kein Einfluss auf die Feuchtebestimmung nachgewiesen werden.

Von den untersuchten Faktoren haben die Probenidentität sowie die Temperatur den größten Einfluss auf die Messung. Der Temperatureffekt kann minimiert werden, indem bei konstanten Laborbedingungen gearbeitet wird. Bei einigen Parametern wie beispielsweise Probenalterung konnte kein Einfluss festgestellt werden. Dieses Verhalten von MCC darf aber nicht ohne weiteres auf andere Stoffe übertragen werden. Da das Messverhalten einer Probe substanzspezifisch ist, müssen im Rahmen einer Validierung alle genannten Faktoren untersucht werden. Der einzige Faktor, der aller Wahrscheinlichkeit nach keinen wesentlichen Einfluss zeigt, ist die Füllmenge.

Bei jeder Messung ist auf eine reproduzierbare Befüllung des Probengefäßes zu achten, da nur auf diese Weise der Einfluss der Schüttdichte auf ein Minimum reduziert werden kann.

Untersuchungen zur **Genauigkeit des Messsystems** im letzten Abschnitt ergaben eine ausgeprägte Abhängigkeit von der Probenfeuchte. Dabei besteht ein direkter Zusammenhang zwischen der Güte der Feuchtemessung und dem Verlauf der zugrunde liegenden Kalibrierkurve. Auffällig ist die deutliche Abnahme von Richtigkeit und Reproduzierbarkeit in einem als kritisch zu bezeichnenden Feuchtebereich von ± 2 Feuchteprozent um das Maximum der entsprechenden Kalibrierkurve. Außerhalb dieses Bereichs lagen die Werte für Reproduzierbarkeit unterhalb 0,1% und für die Richtigkeit unterhalb 0,3%. Im Vergleich dazu wurde mit der Trocknungswaage eine Präzision von maximal 0,04% erreicht. Die gewählte Referenzmethode ist wesentlich präziser als die Mikrowellen-Resonanzspektroskopie, gleichzeitig werden aber deutlich längere Messzeiten benötigt und die Proben durch die Analyse irreparabel verändert.

Der Vergleich verschiedener Kalibrierdaten ergab, dass Kalibrierkurven unterschiedlicher Herstellungsbedingungen im Feuchtebereich 0 bis 8% nahezu deckungsgleich verlaufen. Daher ist in diesem Bereich bereits durch die Vermessung weniger Proben eine genaue Kalibrierung möglich. Im Bereich oberhalb 8% wird hingegen eine zunehmende Abweichung beobachtet, dies lässt auf einen verstärkten Einfluss der Herstellungsbedingungen in diesem Feuchtebereich schließen.

Mehrfachbestimmung an einer Probe mit einer großen Zahl von Wiederholungsmessungen sollten vermieden werden, da sich der Messwert insbesondere bei lockerer Befüllung des Probengefäßes aufgrund von Erschütterung der Pulversäule verändert.

Bei der Mikrowellen-Resonanzspektroskopie handelt es sich um eine sehr schnelle, zerstörungsfreie Messmethode, die sich gleichermaßen für Labormessungen und Prozessüberwachung eignet. Das Messverhalten wird von zahlreichen Parametern beeinflusst, von denen die Substanzidentität, die Probentemperatur sowie die Schüttdichte die wichtigsten sind. Je nach untersuchter Substanz ist das Kalibrierverhalten sehr stark von der Probenfeuchte abhängig und damit auch die erreichte Genauigkeit.

Trotz einiger möglicher Schwierigkeiten, die es zu berücksichtigen gilt, handelt es sich um eine Methode mit großer Zukunft, da die Prozessüberwachung nicht zuletzt wegen der PAT-Initiative der US-amerikanischen Gesundheitsbehörde FDA stetig an Bedeutung gewinnt.

6. Literaturverzeichnis

Lehrbücher, Nachschlagewerke

- [1] Meschede, D.
„Gerthsen Physik“
Springer Verlag (2006)
ISBN: 978-3-540-25421-8
- [2] Falbe, J.; Regitz, M.
„Römpp – Chemie Lexikon“
9. Auflage; Georg Thieme Verlag Stuttgart (1995)
ISBN: 3-13-102759-2
- [3] Leuenberger, H.
“Martin Physikalische Pharmazie – Pharmazeutisch angewandte physikalisch chemische Grundlagen“
4.neu bearbeitete und erweiterte Auflage; Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart (2002)
ISBN: 3-8047-1722-5
- [4] Bauer, K.H.; Frömming, K.-H.; Führer, C.
„Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie“
8.Auflage; Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart (2006)
ISBN: 3-8047-2222-9
- [5] Voigt, R.; Fahr, A.
„Pharmazeutische Technologie – Für Studium und Beruf“
9.Auflage; Deutscher Apotheker Verlag Stuttgart (2000)
ISBN: 3-7692-2649-6
- [6] Bauer-Brandl, A.; Ritschel, W.A.
„Die Tablette - Handbuch der Entwicklung, Herstellung und Qualitätssicherung“
2.vollständig überarbeitete Auflage; Editio Cantor Verlag Aulendorf (2002)
ISBN: 3-87193-228-0
- [7] Burger, A.; Wachter, H.
„Hunnius – Pharmazeutisches Wörterbuch“
8.Auflage, de Gruyter, Berlin (1988)
ISBN: 3-11-015793-4

Mikrowellen-Physik

- [8] Hasted, J.B.
“**Aqueous Dielectrics**“
1. Auflage; Chapman and Hall, London (1973)
ISBN: 0-412-09800-8
- [9] Kraszweski, A.
“**Microwave aquametry – electromagnetic wave interaction with water-containing materials**“
1 Auflage; IEEE Press, Piscataway NJ (1996)
ISBN: 0-7803-1146-9
- [10] Pehl, E.
„**Mikrowellentechnik – Band 2 Mikrowellenantennen, Mikrowellenröhren, Mikrowellenhalbleiter und Halbleiterschaltungen**“
2. Auflage; Dr.Alfred Hüthig Verlag Heidelberg (1989)
ISBN: 3-7785-1667-1
- [11] Pehl, E.
„**Mikrowellen in der Anwendung – Funk, Radar, Erwärmung**“
1. Auflage; Dr.Alfred Hüthig Verlag Heidelberg (1993)
ISBN: 3-7785-1106-8
- [12] Metaxas, A.C.; Meredith, R.J.
“**Industrial Microwave Heating**“
1.Auflage; Peter Peregrinus Ltd (1983)
ISBN: 0-906048-89-3
- [13] Erle, U.
“**Untersuchungen zur Mikrowellen-Vakuumtrocknung**“
Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades am der Universität Kassel
Shaker Verlag Aachen (2001)
ISBN: 3-8265-8614-X
- [14] Klement, I.
„**Mikrowellentrocknung von Holz**“
Buchverlag Gräfeling, München (1999)
ISBN: 3-930084-81-3

allgemeine Feuchtemessung

- [15] Kupfer, K.
“**Materialfeuchtemessung**“
1. Auflage; expert-Verlag, Rennigen-Malmsheim (1997)
ISBN: 3-8169-1359-8

- [16] Wernecke, R.
„Industrielle Feuchtemessung – Grundlagen, Messmethoden, technische Anwendungen“
1. Auflage; Wiley-VCH, Mannheim (2003)
ISBN: 3-527-30285-9
- [17] Stahl, P.H.
“Feuchtigkeit und Trocken in der Pharmazeutischen Technologie“
1.Auflage; Dr. Dietrich Steinkopf Verlag Darmstadt (1980)
ISBN: 3-7985-0576-4
- [18] Karl-Fischer-Titration
Internet-Seite der Firma Merck KGaA
www.merck.de

Mikrowellen-Feuchtemessung

- [19] Patenschrift DE 40 04 119 C
„Verfahren zur Messung der Feuchte eines Messgutes mit Hilfe von Mikrowellen und Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens“
Patentinhaber: TEWS Elektronik Dipl.Ing. Manfred Tews, Hamburg
Deutsches Patentamt (2000)
- [20] Henkel, M.
“Eignung des Mikrowellen-Feuchtemessgerätes MW2300 zur Wassergehaltsbestimmung in Kakaoerzeugnissen“
Diplomarbeit im Studienggebiet Lebensmitteltechnologie an der Hochschule Bremerhaven (1994)
- [21] Tropp, O.; Herrmann, R.
„Die Mikrowellen-Resonatortechnik – ein neues Prinzip der Feuchtemessung in Holzspänen und Platten“
Holz-Zentralblatt – Unabhängiges Organ der Forst- und Holzwirtschaft
Ausgabe Nr.140; Stuttgart (1997)
- [22] Riou, H.; Herrmann, R.
„Schnellmeßmethode für Mischfutterfeuchte mit Mikrowellentechnik“
Krafftutter – Feed Magazine
Ausgabe 11/98, Frankfurt (1998)

Mathematik & Statistik

- [23] Sachs, L.
„Angewandte Statistik“
11. Auflage; Springer Verlag Berlin Heidelberg(2004)
ISBN: 3-540-40555-0

- [24] Kleppmann, W.
„**Taschenbuch: Versuchsplanung**“
4.Auflage; Hanser Fachbuchverlag (2006)
ISBN: 3-4464-0617-4

Vorschriften, Gesetzestexte

- [25] **Europäisches Arzneibuch**
5.Ausgabe, Grundwerk 2005
Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung
Deutscher Apotheker Verlag (2005)
ISBN 3-7692-3841-9
- [26] **United States Pharmacopeia and National Formulary 2005
(USP 28 - NF 23)**
Deutscher Apotheker Verlag (2005)
ISBN 3-7692-3958-X
- [27] **Process Analytical Technology (PAT) Initiative**
U.S. Food and Drug Administration (FDA)
www.fda.gov

Validierung

- [28] Pharmaceutical Inspection Convention (PIC)
“**Recommendations on Validation Master Plan; Installation and
Operational Qualification, Non-Sterile Validation, Cleaning Validation**”
(2004)
www.picscheme.org
- [29] International Conference on Harmonization of Technical Requirements for
Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)
“**ICH Tripartite Guideline: Text on Validation of Analytical Procedures
(Q2A), Validation of Analytical Procedures: Methodology (Q2B)**”
(1994)
- [30] Schneppe, T.; Müller, R.H.
„**Qualitätsmanagement und Validierung in der pharmazeutischen
Praxis**“
2.Auflage; Editio Cantor Verlag Aulendorf (2003)
ISBN: 3-87193-269-8

Hilfstoffe

- [31] Schmidt, P.C.
„**Wirk- und Hilfstoffe für Rezeptur, Defektur und Großherstellung**“
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart (1999)
ISBN: 3-8047-1660-1

- [32] Fiedler, H.P.
„Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete“
4. Auflage; Editio Cantor Verlag Aulendorf (1996)
ISBN:3-87193-173-X
- [33] American Pharmaceutical Association, Royal Pharmaceutical Society of Great Britain
„Handbook of Pharmaceutical Excipients“
2.Auflage, The Pharmaceutical Press, London (1994)
ISBN: 0-85369-305-6

wissenschaftliche Untersuchungen an verschiedenen Stoffen

- [34] Beyer, J.
„Nahinfrarotspektroskopische Untersuchungen an pharmazeutischen Hilfsstoffen und festen Arzneiformen“
Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades
Universität Bonn (2003)
- [35] Klein, M.
„Untersuchungen zu Mikrokristalliner Cellulose als Tablettierhilfstoff“
Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades
Universität Bonn (1998)
- [36] Heng, P.W.S.; Liew, C.V.; Soh, J.L.P.
“Pre-formulation Studies on Moisture Absorption in Microcrystalline”
Cellulose Using Differential Thermo-Gravimetric Analysis”
Chem.Pharm.Bull, Vol.52 (2004)
- [37] Teutenberg, T.
„Neue Methodenentwicklung in der Flüssigchromatographie durch Anwendung der Hochtemperaturtechnik mit subkritischen wässrigen mobilen Phasen“
Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades
Ruhr-Universität Bochum (2004)

7. Anhang

7.1. Symbole und Abkürzungen

A	Fläche
arctan	Arcustangens
A-Wert	linearisierte Änderung der Resonanzfrequenz
Abb.	Abbildung
B _E	Breite des Resonanzpeaks
B ₀	Breite des Resonanzpeaks im Leerzustand
B-Wert	linearisierte Änderung der Resonanzlinienverbreiterung
BET	Brunauer-Emmet-Teller
bzw.	beziehungsweise
cm	Zentimeter
C	elektrische Kapazität
C	Coloumb (Einheit für elektrische Ladung)
°C	Grad Celsius
Ch. Bez.	Chargenbezeichnung
CNF	Konfidenzintervall
CO ₂	Kohlenstoffdioxid-Molekül
CPU	Central Processing Unit
d	Abstand
D	Dissipitationsfaktor
D	Förderrate der Schlauchpumpe
DK	Dielektizitätskonstante
E	elektrische Feldstärke
Et al.	Et alii
<i>f</i>	Frequenz
<i>f</i>	Spannfaktor
<i>f_r</i>	Resonanzfrequenz
<i>f_E</i>	Maximum des Resonanzpeaks
<i>f₀</i>	Maximum des Resonanzpeaks im Leerzustand
F	Fläche
F	Kraft
F	Farad (Einheit für die elektrische Kapazität)

F_R	Feuchte der Rohware
F_Z	Zielfeuchte
Fa.	Firma
$F(\psi)$	Mikrowellen-Feuchtemesswert
FDA	Food and Drug Administration
G	Gramm
GHz	Gigahertz
ICH	International Conference on Harmonization
IR	Infrarot
Kap.	Kapitel
kJ	Kilojoule
kHz	Kilohertz
LOD	Trocknungsverlust
MCC	mikrokristalline Zellulose
mm	Millimeter
m	Meter
m	Masse
m_e	einzuwiegende Menge an Rohware
m_0	Ausgangsmasse
m_t	Masse zu einem bestimmten Zeitpunkt t
mg	Milligramm
MHz	Megahertz
min	Minute
ms	Millisekunde
mV	Millivolt
mW	Milliwatt
μm	Mikrometer
μW	Mikrowatt
M_r	molare Masse
n	Anzahl der Stichproben
N_2	Stickstoff-Molekül
PAT	Process Analytical Technology
Ph.Eur.	Pharmacopoeia Europea
P	durch hochfrequente Strahlung erzeugte Wärmemenge

PLL	Phase Locked Loop
Q	Ladung
r	Radius
r	Korrelationskoeffizient
R ²	Bestimmtheitsmaß
rad	Radiant
S	Standardabweichung
s _{rel}	relative Standardabweichung
SEP	Standard Error of Prediction – Standardfehler der Vorhersage
SEP _c	zufälliger Fehler
t	Zeit
t _D	Dauer der Wasserzugabe
Tab.	Tabelle
tan δ	Verlustfaktor
TGA	Thermogravimetrie
U	elektrische Spannung
USP	United States Pharmacopoeia
usw.	und so weiter
UV	Ultraviolett
V	Volumen
VCO	Voltage Controlled Oscillator
vgl.	vergleiche
W	Watt
\bar{x}	Mittelwert
z.B.	zum Beispiel
δ	Phasenverschiebungswinkel
ε ₀	absolute Dielektrizitätskonstante gemessen im Vakuum
ε _r	relative Dielektrizitätskonstante
ε'	Realteil der komplexen Dielektrizitätskonstante
ε''	Imaginärteil der komplexen Dielektrizitätskonstante
Φ	Variationskoeffizient
ρ	Dichte
Ψ	Materialfeuchte
∅	Durchmesser

7.2. Tabelle Dipolmomente

Molekül		Dipolmoment [C·m·10 ⁻³⁰]
Wasserstoff	H ₂	0,00
Kohlenstoffdioxid	CO ₂	0,00
Kohlenstoffmonoxid	CO	0,40
Schwefelwasserstoff	H ₂ S	3,07
Salzsäure	HCl	3,44
Ammoniak	NH ₃	4,87
Wasser	H₂O	6,14
Blausäure	HCN	9,77

7.3. Tabelle Dielektrizitätszahlen

	Substanz	Dielektrizitätszahl ϵ' (bei 20°C) [-]
Feststoffe	feuchte Erde	29
	Eis (-20°C !)	16
	Glas	6-8
	trockene Erde	3,9
	Porzellan	2-6
	PVC	3
	Gummi	2,5-3
	trockenes Holz	2-3,5
	PTFE (Teflon)	2
	Papier	1-4
Flüssigkeiten	Wasser	80,4
	Glycerol	43
	Methanol	33,7
	Ethanol	25,7
	Aceton	21,4
	Isopropanol	18,6
	Chloroform	4,8
	Salzsäure	4,6
	Olivenöl	3,1
	Ölsäure	2,45
	flüssiges Paraffin	2,5
	Benzol	2,38
	Tetrachlorkohlenwasserstoff	2,24
	Ammoniak	1,007
Gase	Luft	1,000633
	Kohlendioxid CO ₂	1,000985
	Methan	1,000878
	Wasserdampf (145°C)	1,000705
	Kohlenmonoxid	1,000692
	Stickstoff	1,000576
	Sauerstoff	1,000530
	Wasserstoff	1,000275
Vakuum	1,0000	

7.4. Übersicht der spezifischen Verlustfaktoren ausgesuchter Hilfsstoffe

Material	Verlustfaktor
Wasser (25°C)	12,0
Wasser (95°C)	2,4
Ethanol	8,6
Methanol	13,6
Isopropanol	2,9
Aceton	1,3
Maisstärke	0,41
mikrokrist. Cellulose	0,15
Mannitol	0,06
Calciumphosphat	0,06
Laktose	0,02
Teflon	0,0003
Quarzglas	0,0002
Eis	0,003

7.5. Referenzmethode: Trocknungskurven

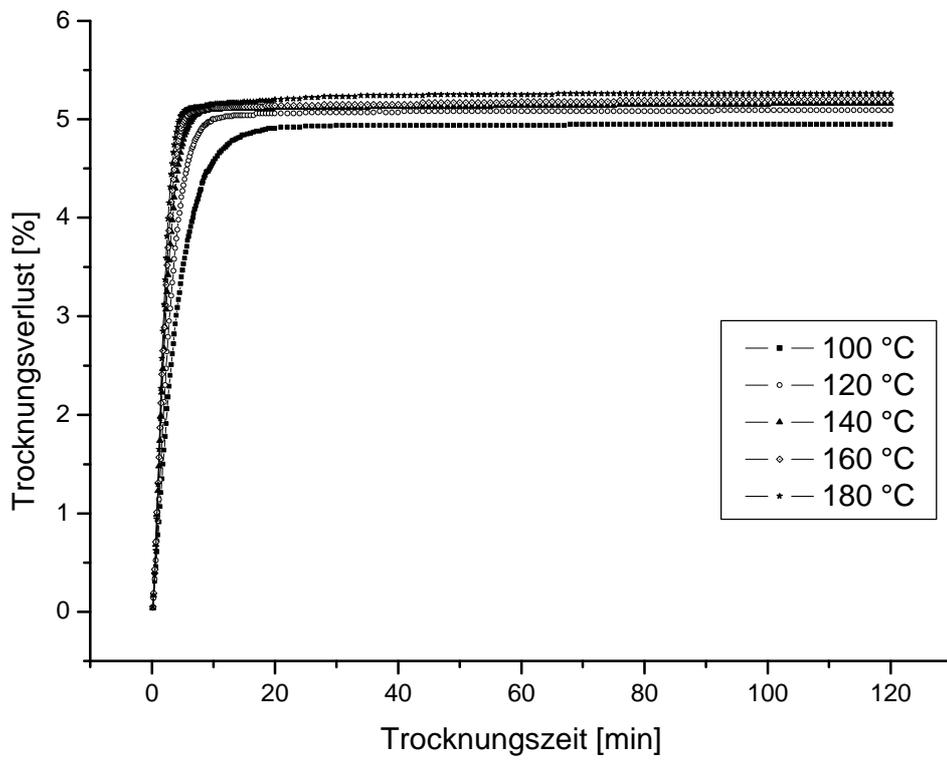


Abb. aus Abschnitt 4.1.3.1

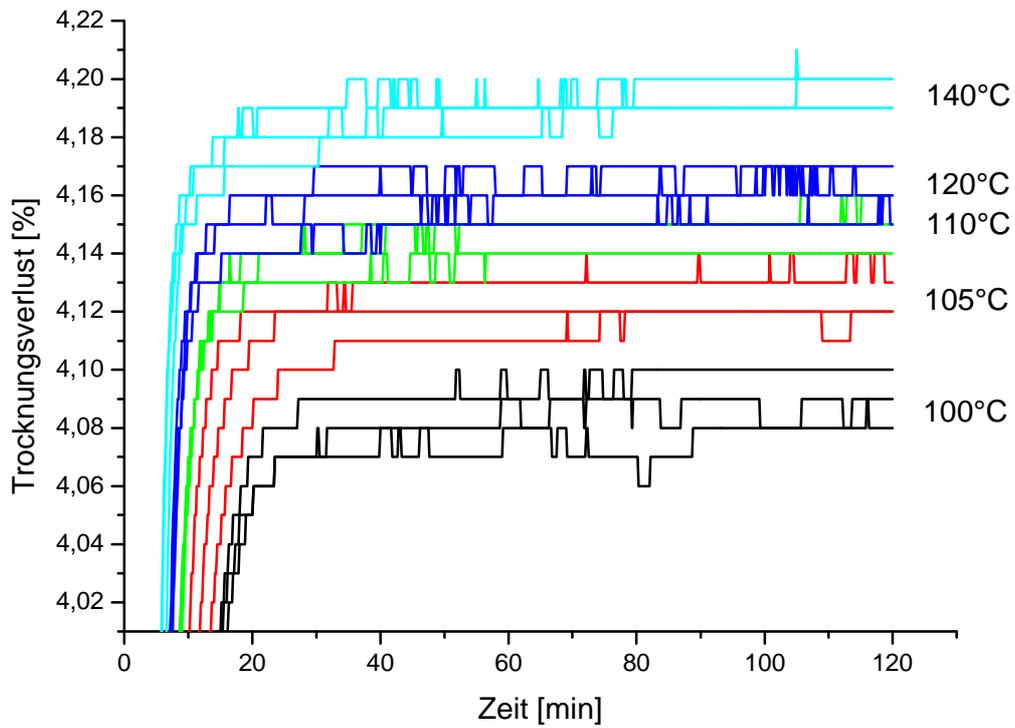
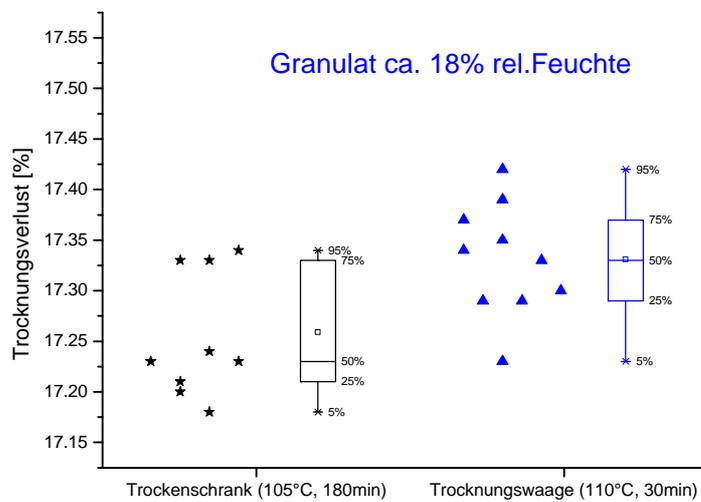
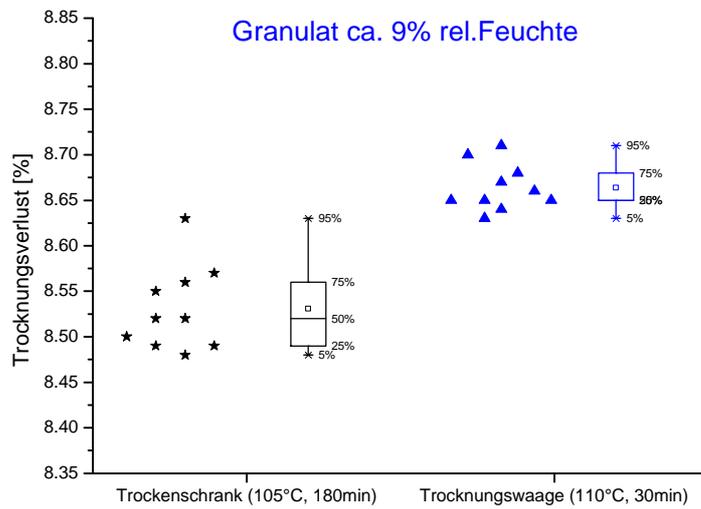
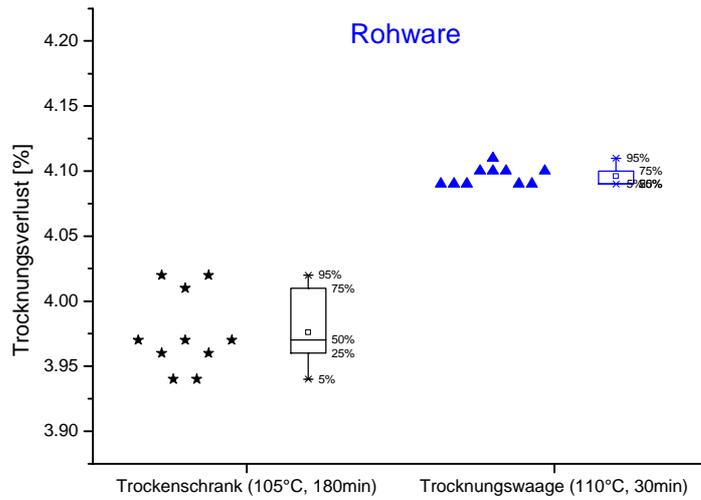
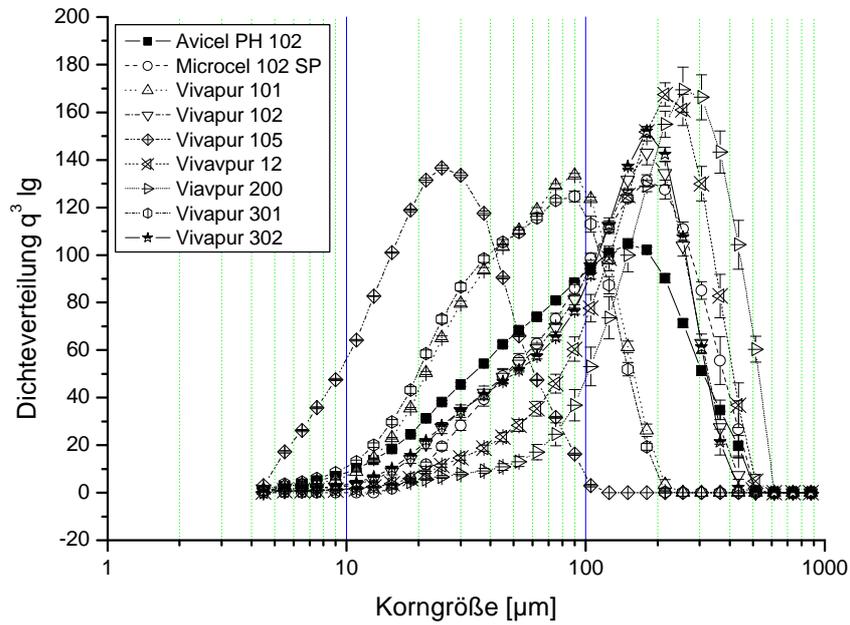


Abb. aus Abschnitt 4.1.3.2

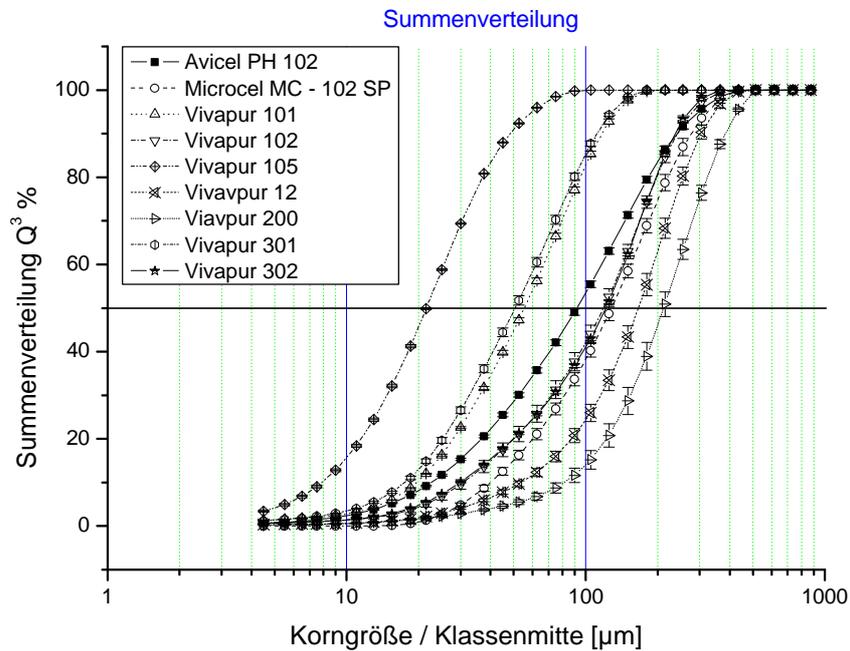
7.6. Vergleich der Referenzmethode mit der Arzneibuchmethode



7.7. Vergleich unterschiedlicher MCC-Sorten



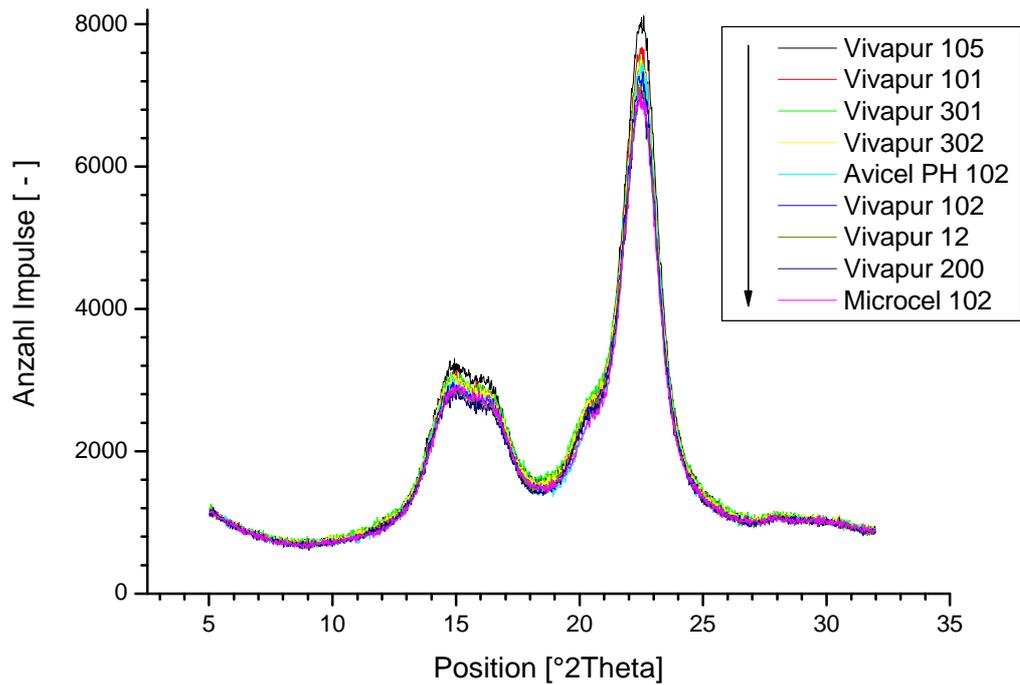
Vergleich der Dichte-Verteilungen der untersuchten Rohstoffe



Vergleich der Summen-Verteilungen der untersuchten Rohstoffe

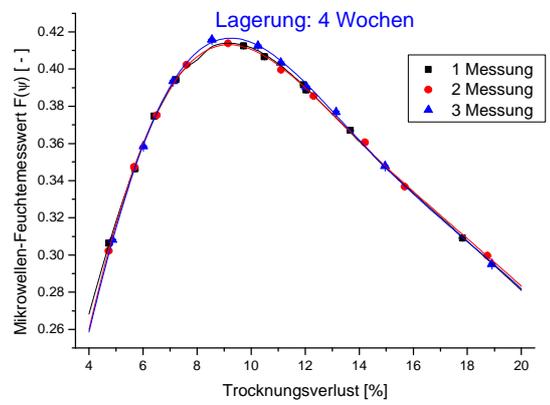
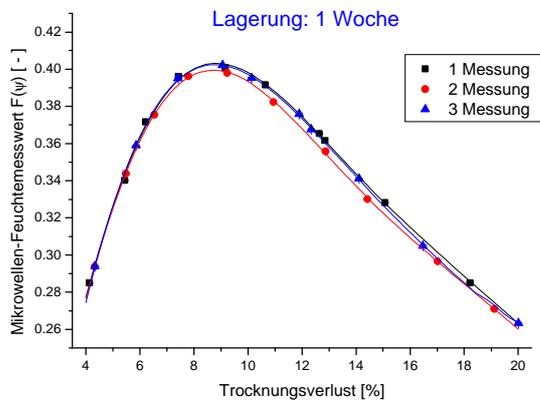
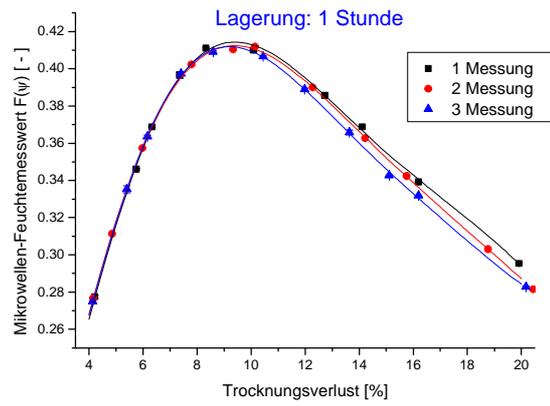
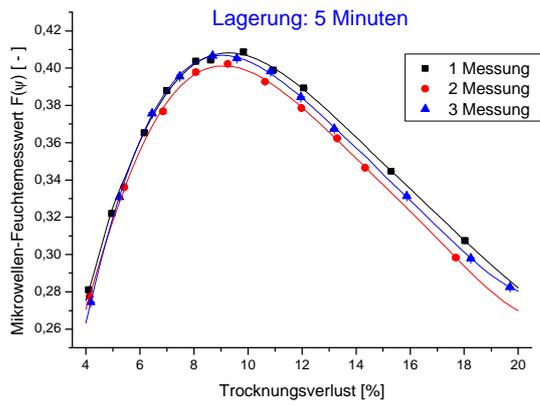
	Korngröße (laut Hersteller)	Percentil:			
			X_{10}	X_{50}	X_{90}
Vivapur 105	20 μm	Mittelwert	7,88	21,56	48,41
		Stabw.	0,13	0,11	0,22
Vivapur 101	50 μm	Mittelwert	19,67	55,55	117,44
		Stabw.	0,10	0,62	1,58
Avicel PH 102	100 μm	Mittelwert	22,67	92,18	242,03
		Stabw.	0,24	1,70	5,35
Microcel MC 102 SP	100 μm	Mittelwert	40,11	128,37	277,38
		Stabw.	1,47	4,00	13,90
Vivapur 102	100 μm	Mittelwert	30,90	118,89	242,43
		Stabw.	2,00	4,52	6,75
Vivapur 12	150 μm	Mittelwert	53,89	166,58	304,62
		Stabw.	2,72	6,44	9,71
Vivapur 200	190 μm	Mittelwert	82,54	212,34	385,44
		Stabw.	7,27	8,51	7,64
Vivapur 301	50 μm	Mittelwert	17,54	50,70	111,85
		Stabw.	0,35	1,07	1,56
Vivapur 302	100 μm	Mittelwert	29,90	121,55	238,03
		Stabw.	0,24	0,97	3,83

Ergebnis der Partikelgrößen-Analyse mittels Laserbeugungs-Spektroskopie

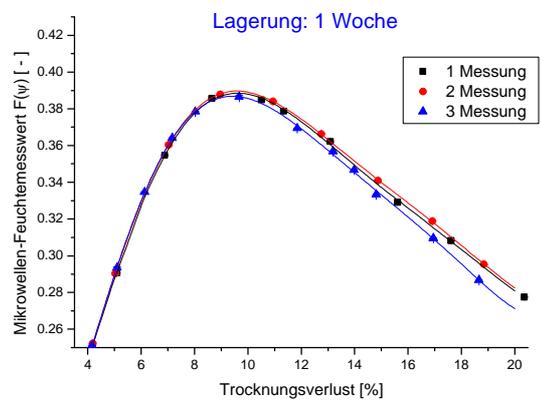
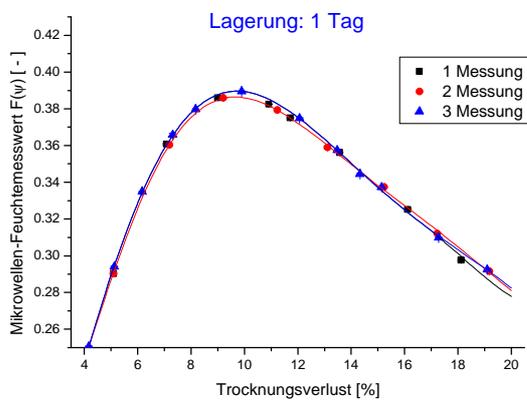
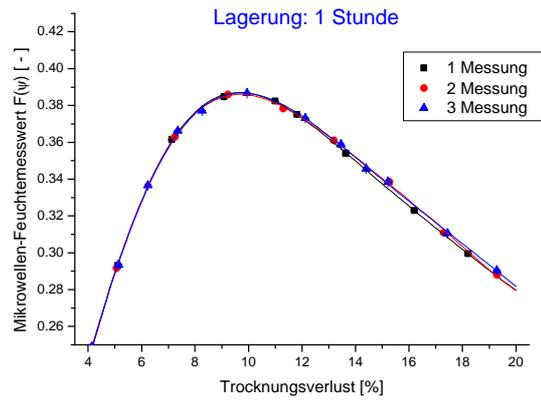
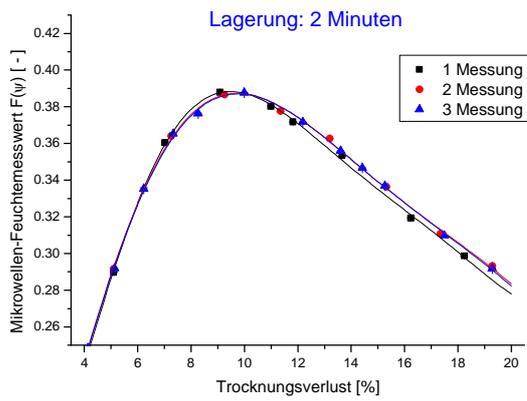


Untersuchung verschiedener MCC-Sorten mittels Röntgendiffraktometrie

7.8. Untersuchungen zur Probenalterung 1



7.9. Untersuchungen zur Probenalterung 2



7.10. Überprüfung des Temperatursensors

PT100	Thermometer	Differenz
15,1	15,0	0,1
16,1	16,0	0,1
17,1	17,0	0,1
18,2	18,0	0,2
19,2	19,0	0,2
20,1	20,0	0,1
21,0	20,8	0,2
22,1	22,0	0,1
23,1	23,0	0,1
24,1	24,0	0,1
25,1	25,0	0,1
26,1	26,0	0,1
27,1	27,0	0,1
28,0	28,0	0,0
29,1	29,0	0,1
30,1	30,0	0,1
31,1	31,0	0,1
32,2	32,0	0,2
33,2	33,0	0,2
34,2	34,0	0,2
35,2	35,0	0,2
	Mittelwert	0,1

Tab. 7-1: Überprüfung der Richtigkeit des verwendeten Temperatursensors

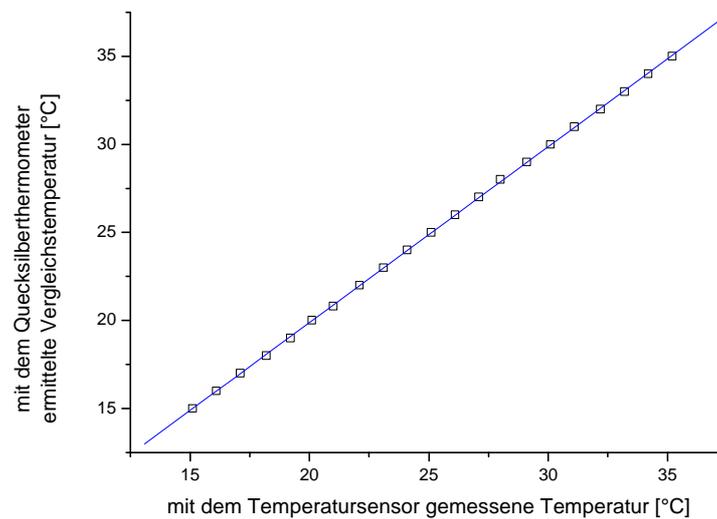
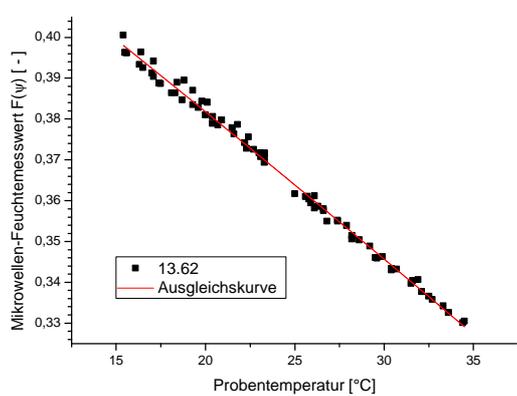
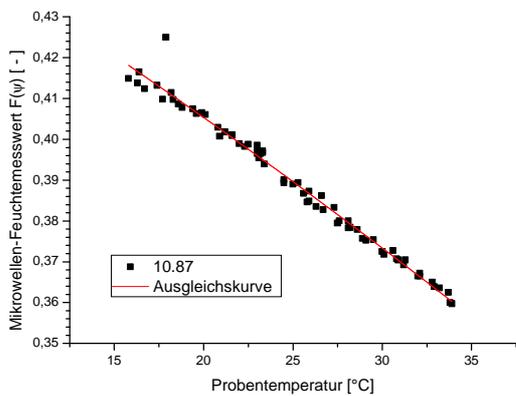
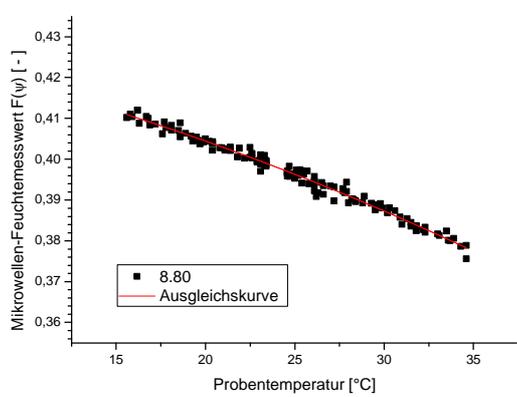
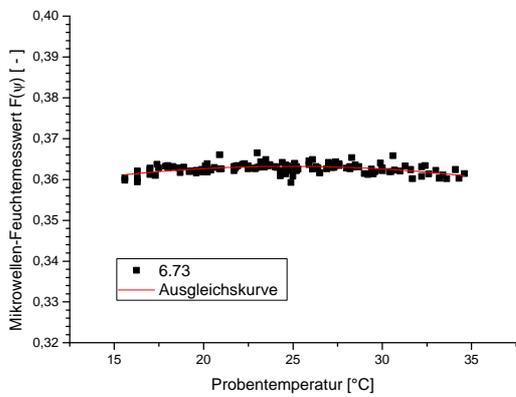
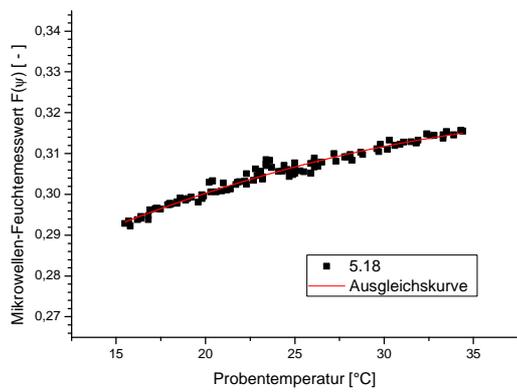
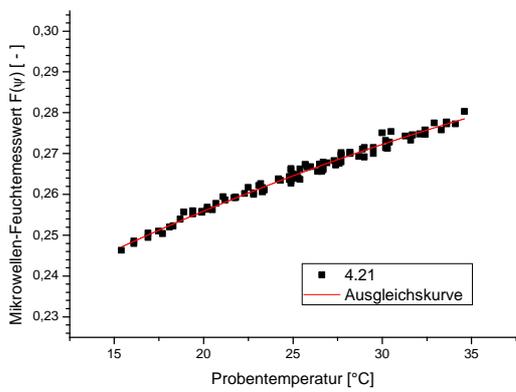
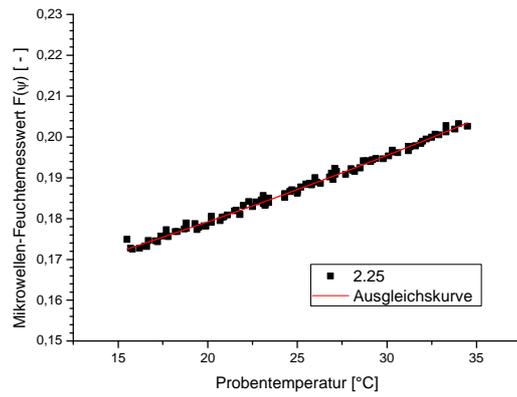
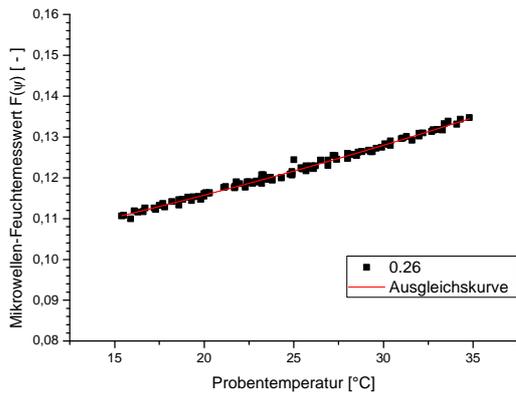
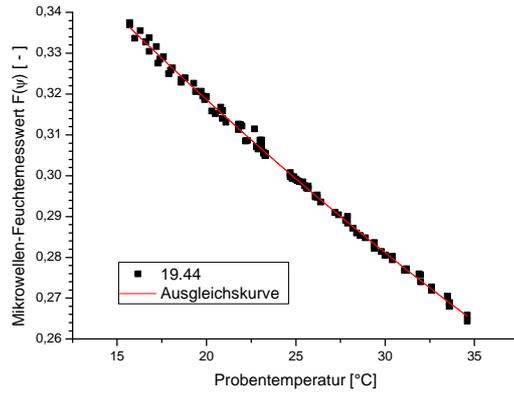
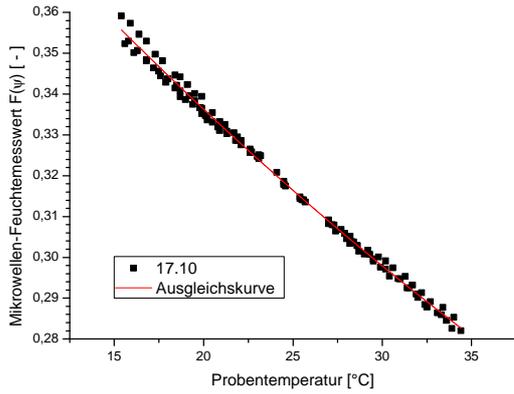


Abb. 7-1: Überprüfung der Richtigkeit des verwendeten Temperatursensors mit Hilfe eines geeichten Thermometers

7.11. Daten zum Temperaturmodell

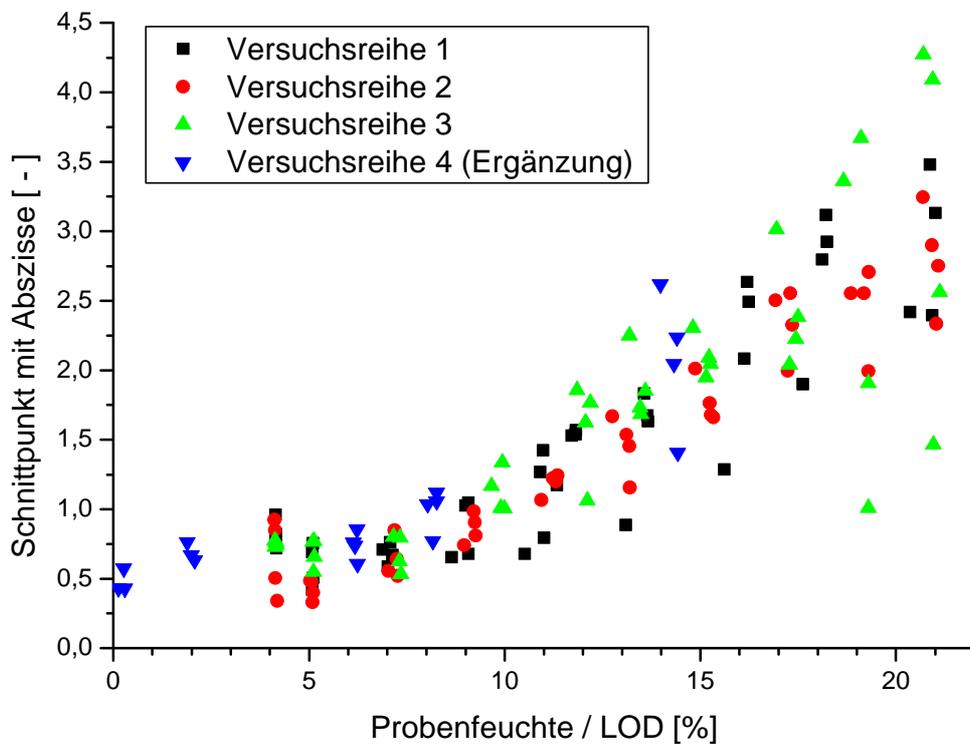
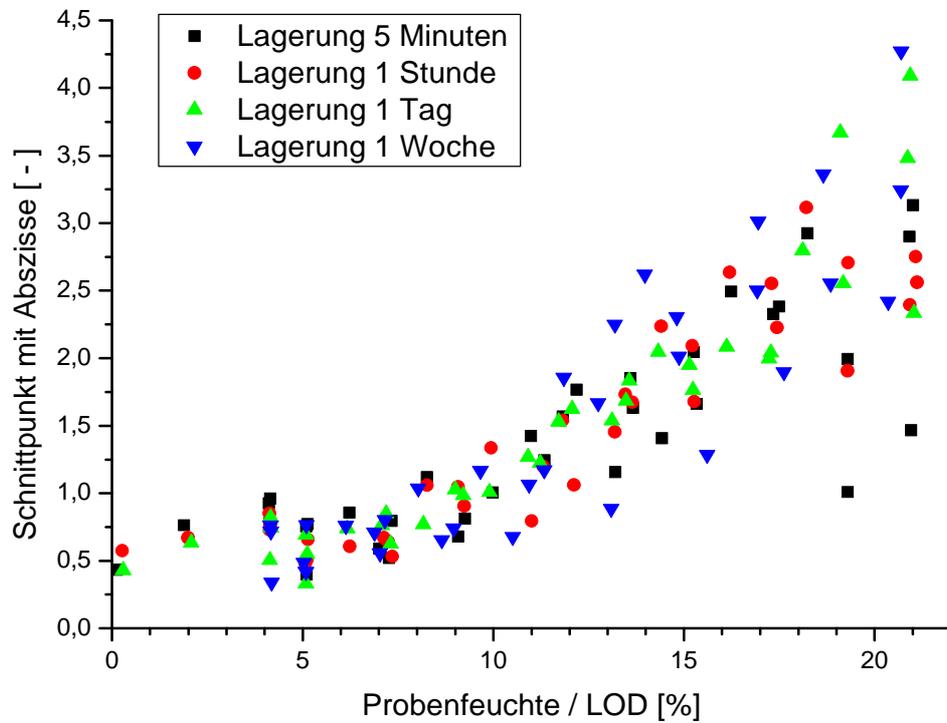




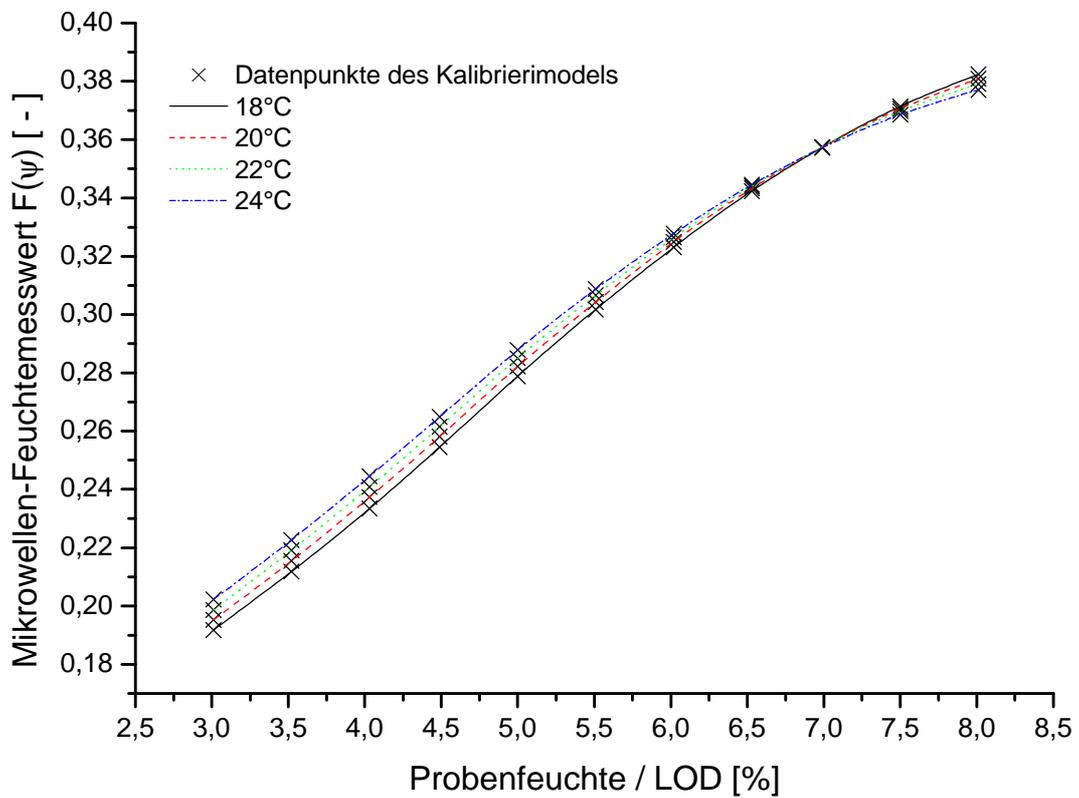
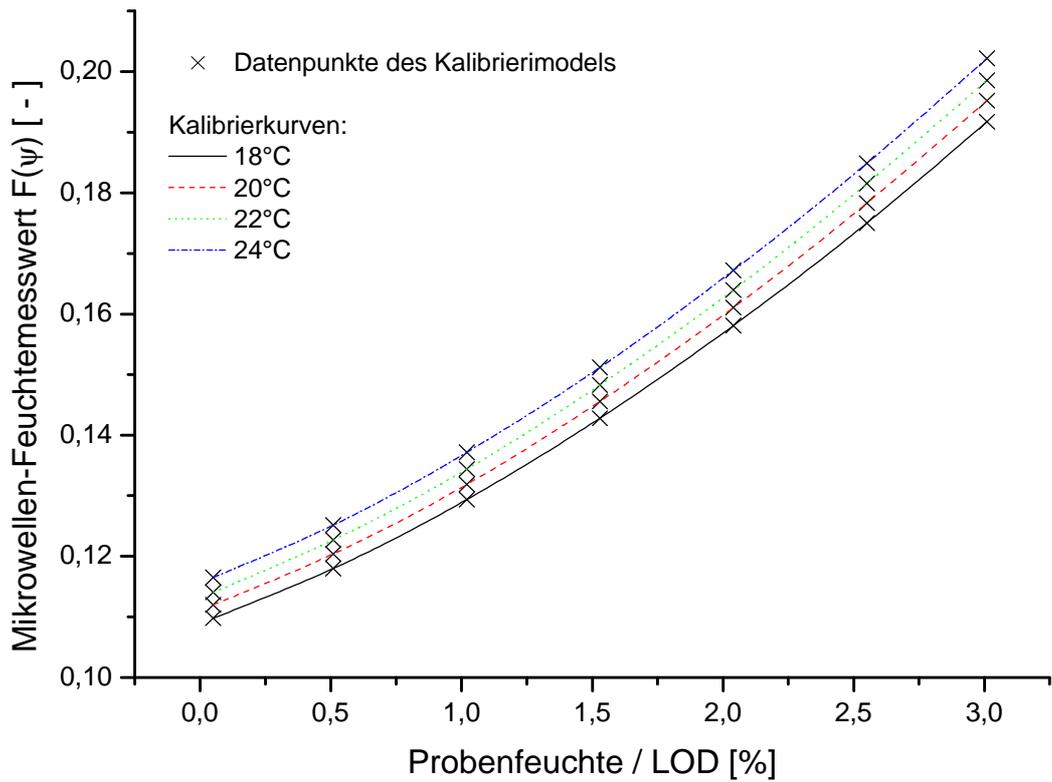
$y = a + b \cdot x + c \cdot x^2$		
0,26%	a = 0,09659	R = 0,9954
	b = 7,82478 E-4	
	c = 8,76467 E-6	
2,25%	a = 0,15257	R = 0,9967
	b = 0,00114	
	c = 9,71937 E-6	
4,21%	a = 0,21210	R = 0,9920
	b = 0,002556	
	c = -1,8487 E-5	
5,18%	a = 0,26024	R = 0,9837
	b = 0,00257	
	c = -2,8456 E-5	
6,73%	a = 0,34835	R = 0,4836
	b = 0,0012	
	c = -2,4109	
8,80%	a = 0,4286	R = 0,9917
	b = -8,6711 E-4	
	c = -1,6960 E-5	
10,87%	a = 0,46252	R = 0,9922
	b = -0,00263	
	c = -1,1317	
13,62%	a = 0,45094	R = 0,9974
	b = -0,00335	
	c = -5,13527	
17,10%	a = 0,42888	R = 0,9981
	b = -0,00516	
	c = 2,64381 E-5	
19,44%	a = 0,40879	R = 0,9987
	b = -0,00501	
	c = 2,52862 E-5	

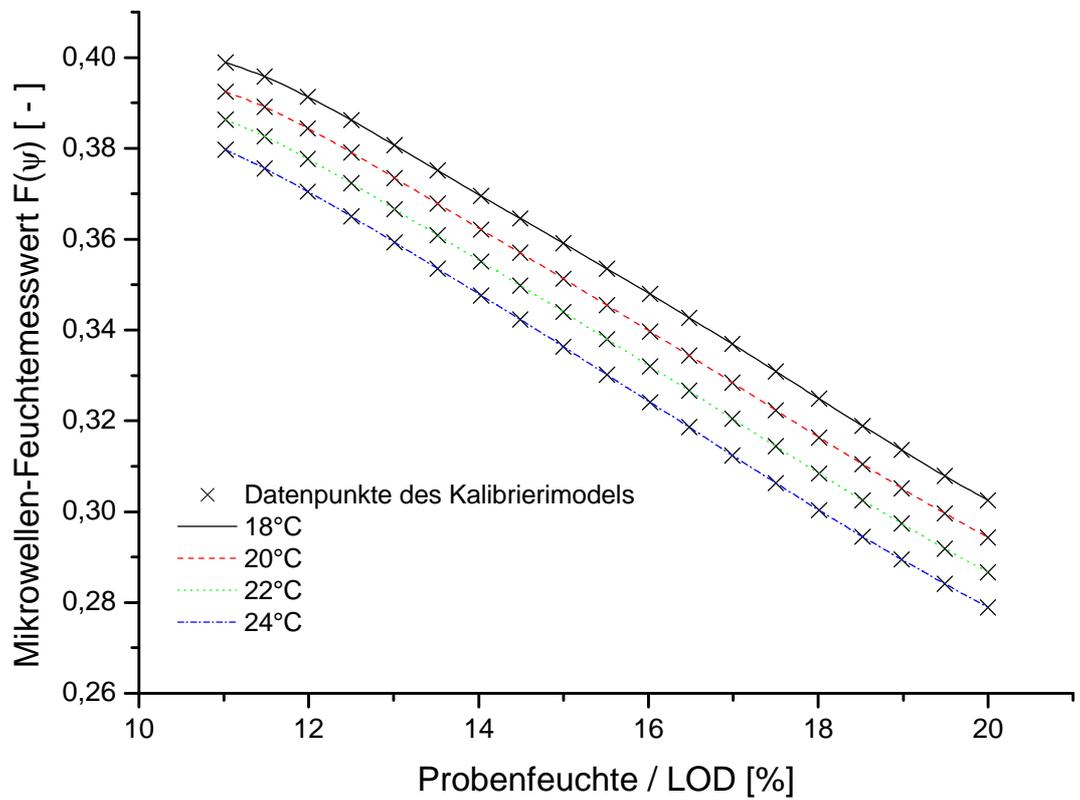
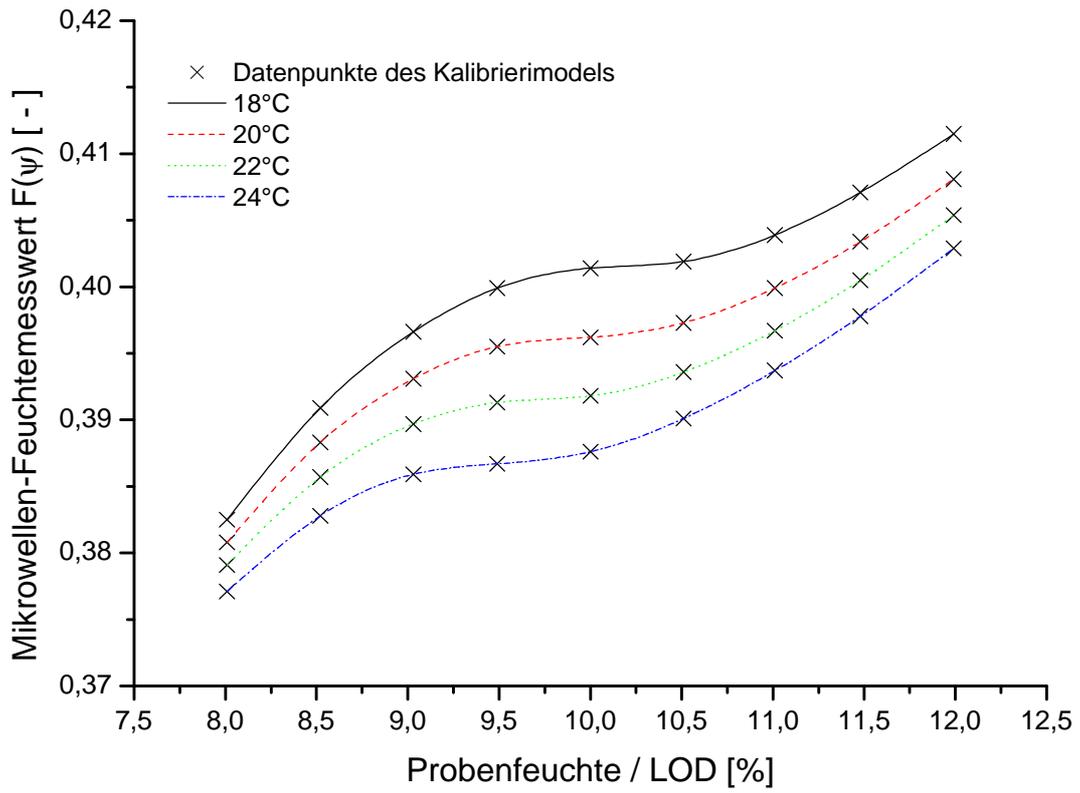
7.12. Aufbereitete Daten des Schüttdichteversuchs

(zur Untersuchung des Messprinzips) Versuch 4.2.5



7.13. Untersuchungen zur Genauigkeit – Kalibrierdaten





7.14. Untersuchungen zur Genauigkeit - Ergebnisse

Referenzfeuchte Mittelwert 1-3	Standardabweichung				
	Messreihe 1	Messreihe 2	Messreihe 3	Mittelwert	Stdabw ^{###}
0,38	0,04	0,02	0,04	0,03	0,01
1,25	0,04	0,03	0,04	0,03	0,01
4,49	0,03	0,02	0,01	0,02	0,01
5,78	0,01	0,02	0,01	0,01	0,00
7,05	0,01	0,02	0,02	0,02	0,00
8,83	0,01	0,02	0,02	0,02	0,00
9,40	0,02	0,02	0,01	0,02	0,00
9,82	0,02	0,01	0,01	0,02	0,01
11,89	0,03	0,03	0,02	0,02	0,00
13,90	0,02	0,02	0,03	0,02	0,00
16,49	0,04	0,03	0,03	0,03	0,01
19,56	0,03	0,03	0,02	0,03	0,01

Tab. 7-2: Präzision Referenzmethode (Trocknungswaage)

Referenzfeuchte Mittelwert 1-3	Standardabweichung ^{##}				
	Messreihe 1	Messreihe 2	Messreihe 3	Mittelwert	Stdabw ^{###}
0,38	0,01	0,01	0,01	0,01	0,00
1,25	0,01	0,01	0,01	0,01	0,00
4,49	0,01	0,02	0,01	0,01	0,00
5,78	0,01	0,01	0,02	0,01	0,00
7,05	0,02	0,02	0,03	0,02	0,01
8,83	0,11	0,07	0,12	0,10	0,03
9,40	0,27	0,08	0,12	0,16	0,10
9,82	0,15	0,06	0,07	0,09	0,05
11,89	0,05	0,04	0,04	0,04	0,00
13,90	0,11	0,04	0,04	0,06	0,04
16,49	0,03	0,03	0,03	0,03	0,00
19,56	0,03	0,02	0,03	0,03	0,00

Tab. 7-3: Wiederholungspräzision MW3300: Wiederholungsmessungen an einer Probe

Referenzfeuchte Mittelwert 1-3	Standardabweichung ^{##}				
	Messreihe 1	Messreihe 2	Messreihe 3	Mittelwert	Stdabw ^{###}
0,38	0,04	0,05	0,06	0,05	0,01
1,25	0,06	0,05	0,05	0,05	0,01
4,49	0,03	0,05	0,03	0,04	0,01
5,78	0,04	0,04	0,04	0,04	0,00
7,05	0,04	0,05	0,09	0,06	0,02
8,83	0,60	0,28	0,32	0,40	0,18
9,40	0,68	0,27	0,32	0,43	0,22
9,82	0,44	0,23	0,22	0,30	0,12
11,89	0,25	0,19	0,27	0,24	0,05
13,90	0,31	0,16	0,30	0,26	0,08
16,49	0,12	0,15	0,14	0,14	0,01
19,56	0,20	0,12	0,33	0,22	0,11

Tab. 7-4: Wiederholungspräzision MW3300: Vermessen mehrerer Stichprobe aus der gleichen Grundgesamtheit

Referenzfeuchte Mittelwert 1-3	Abweichung vom entsprechenden Referenzwert							
	Messreihe 1		Messreihe 2		Messreihe 3		Mittelwert 1 - 3	
Mittelwert	Mittelwert	Konfidenz- Intervall	Mittelwert	Konfidenz- Intervall	Mittelwert	Konfidenz- Intervall	Mittelwert	Konfidenz- Intervall
0,38	-0,12	0,04	-0,19	0,03	-0,32	0,05	-0,21	0,04
1,25	-0,09	0,05	-0,16	0,04	-0,17	0,04	-0,14	0,04
4,49	0,02	0,03	0,06	0,03	0,11	0,02	0,06	0,03
5,78	0,03	0,02	0,04	0,03	0,05	0,02	0,04	0,02
7,05	0,03	0,02	0,01	0,03	0,11	0,04	0,05	0,03
8,83	0,06	0,23	-0,34	0,17	-0,06	0,10	-0,11	0,17
9,40	0,11	0,24	-0,76	0,11	-0,55	0,10	-0,40	0,15
9,82	-1,07	0,11	-1,13	0,10	-1,27	0,21	-1,16	0,14
11,89	0,09	0,13	0,19	0,09	0,36	0,13	0,21	0,12
13,90	0,20	0,11	0,33	0,07	0,23	0,17	0,25	0,11
16,49	0,24	0,06	0,28	0,08	0,19	0,08	0,24	0,07
19,56	0,49	0,11	-0,03	0,07	0,24	0,20	0,23	0,13

Tab. 7-5: Ergebnisse Richtigkeit (mittlere Abweichung vom Referenzwert plus 95% Konfidenzintervall)